

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

THÈSE

No

75

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 23 Novembre 1899 à 1 heure

PAR

F.-A. THABUIS

PHARMACIEN EN CHEF DES ASILES D'ALIÉNÉS DE LA SEINE (Asile de Vacluse).

Né à Reignier (Haute-Savoie) le 13 Juin 1857.

CONTRIBUTIONS

A l'Étude des Salicylates de Bismuth

DE

L'ACIDE SALICYLIQUE

ET DE

LA DIATHÈSE URIQUE

Président : M. ARMAND GAUTIER, professeur.

*Juges : MM. { DEBOVE, professeur.
ROGER } agrégés.
DESGREZ }*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

SAINT-AMAND (CHER)

Imprimerie Scientifique et Littéraire

BUSSIÈRE Frères

1899

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MEDECINE

Année 1899

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 23 Novembre 1899 à 1 heure

PAR

F.-A. THABUIS

PHARMACIEN EN CHEF DES ASILES D'ALIÉNÉS DE LA SEINE (Asile de Vaucluse).

Né à Reignier (Haute-Savoie) le 13 Juin 1857.

CONTRIBUTIONS

A l'Étude des Salicylates de Bismuth

DE

L'ACIDE SALICYLIQUE

ET DE

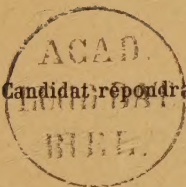
LA DIATHÈSE URIQUE

Président : M. ARMAND GAUTIER, professeur.

Juges : MM.

{	DEBOVE, professeur.	
{	ROGER	} agrégés.
{	DESGREZ	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.



SAINT-AMAND (CHER)

Imprimerie Scientifique et Littéraire

BUSSIÈRE Frères

1899

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen : M. BROUARDEL.

Professeurs :

Anatomie	MM. FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHEL.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale	{ HUTINEL.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	BUSSAND
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
	{ GRANCHER.
Maladies des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux	BERGER.
Clinique chirurgicale.	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	{ BUDIN.
	{ PINARD.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD	DUPRE	LEJARS	THIERY
ALBARRAN	FAURE	LEPAGE	THIROLOIX
ANDRE	GAUCHER	MARFAN	THOINOT
BONNAIRE	GILLES DE LA	MAUCLAIRE	VAQUEZ
BROCA (Aug)	TOURETTE	MENETRIER	VARNIER
BROCA (ANDRÉ)	HARTMANN	MERY	WALLICH
CHARRIN	HEIM	ROGER	WALTHER
CHASSEVANT	LANGLOIS	SEBILEAU	WIDAL
DELBET	LAUNOIS	TEISSIER	WURTZ
DESGREZ	LEGUEU		

Chef des Travaux anatomiques: M. RIEFFEL

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES MAITRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARMAND GAUTIER

PRÉFACE

Les études bactériologiques nous ont fait connaître le rôle des agents microbiens dans l'étiologie et la propagation des maladies infectieuses et contagieuses. Elles nous ont appris que toutes ces affections étaient dues au développement d'êtres microscopiques qui vivaient aux dépens de nos tissus et de nos humeurs et engendraient des produits toxiques, d'une virulence souvent très grande, qui se répandaient dans l'organisme et y produisaient des troubles de la plus haute gravité. Il découlait de la connaissance de ces faits une pathologie nouvelle, et, en conséquence, la thérapeutique, qui en suit les indications, devait se modifier profondément, et chercher parmi les nombreux produits, que la chimie mettait à sa disposition, des agents médicamenteux, avec lesquels on put combattre les germes pathogènes et empêcher leur développement. L'arsenal pharmaceutique s'est donc enrichi d'un grand nombre de produits, et, chaque jour voit naître un nouveau médicament, jouissant de propriétés thérapeutiques admirables, une véritable panacée qui doit guérir tous les maux. Cependant il faut avouer que beaucoup de ces remèdes n'ont d'autre valeur que celle dont les a gratifiés leur inventeur, ne résistent pas à l'expérience et tombent bien vite dans un oubli bien mérité (1). Ceux dont l'emploi a persisté sont encore nombreux, et parmi eux se trouvent l'acide salicylique et ses dérivés.

Bien que l'acide lui-même ne soit plus guère employé que pour l'usage

(1) Voici ce que disait dans son rapport au sujet des médicaments nouveaux, M. Frédéric Reverdin, rapporteur et président du jury du Groupe des industries chimiques : « Si, d'une manière générale, beaucoup de remèdes nouveaux ont été introduits dans le commerce depuis 1883, il faut ajouter que sur le nombre, la majeure partie n'a été utilisée que d'une manière passagère et qu'on a reconnu que plusieurs d'entre eux ne présentaient pas les avantages annoncés. Il semble qu'il y a dans cette branche de l'industrie chimique trop de précipitation à lancer dans le commerce et à préconiser par des réclames intempestives tel ou tel nouveau produit ; les médecins n'ont matériellement pas le temps d'essayer toutes les nouveautés qui sont destinées à se chasser l'une l'autre, et cette manière de procéder est certainement au détriment de l'industrie. Il faudrait arriver à ne donner un laissez-passer qu'aux produits qui auraient été soumis dans un institut spécial à un contrôle sérieux..... » Exposition nationale Suisse, Genève, 1896. Rapport de M. Reverdin. *Moniteur Scientifique Quesneville*, novembre 1898, page 775).

extérieur, les différents composés auxquels il donne naissance et qui sont employés en thérapeutique jouissent encore d'une certaine vogue, ce sont le salol, le salicylate de soude, l'aldéhyde salicylique, l'essence de Wintergreen et le salicylate de bismuth. Notre attention a été attirée sur ce dernier corps en raison de l'inconstance de ses effets, et de sa composition. Nous avons été surpris de voir administrer des doses relativement élevées de salicylate de bismuth pendant un laps de temps très long, par exemple, 10 grammes par jour pendant 15 jours et même un mois sans provoquer le moindre accident, tandis que dans d'autres circonstances, nous l'avons vu produire rapidement de l'intolérance et des troubles nerveux. L'analyse d'un grand nombre d'échantillons de ce sel nous a montré que tous avaient une composition différente et contenaient des proportions d'acide salicylique, pouvant aller de 6 à 37 %. Nous avons voulu nous rendre compte de la valeur des procédés de préparation, et nous avons constaté qu'aucun ne donnait un produit de composition constante. Il était donc important, au point de vue thérapeutique, de faire une étude complète de ce corps. De plus, comme son action physiologique est due aux deux composés qui entrent dans sa constitution, nous avons dirigé une partie de nos recherches vers l'un d'eux, l'acide salicylique. Pour cela nous nous sommes adressé au salicylate de soude, qui est un sel dont la composition est presque constante, et nos déterminations urologiques ont confirmé certains résultats déjà obtenus. Enfin cette étude nous a amené à nous occuper de la diathèse urique, et à apporter une contribution à la recherche du mode de formation de l'acide urique au sein de l'organisme.

Il en résulte donc que notre travail comprend trois parties :

La première consacrée à l'étude des salicylates de bismuth.

La seconde à celle de l'acide salicylique au point de vue physiologique.

La troisième est relative à la formation intra-organique de l'acide urique.

Nos résultats, en ce qui concerne cette dernière, sont certes loin d'être complets et nécessitent encore de longues et pénibles recherches pour en tirer des conclusions décisives, mais nous nous réservons de les poursuivre. Si nous n'avons pu donner toute l'étendue et toute l'ampleur voulues à nos recherches, cela tient à ce que nous avons voulu expérimenter sur nous-mêmes les produits que nous avons essayés. Pendant un mois nous nous sommes astreint à un régime déterminé que nous n'avons pu continuer en raison des troubles que nous avons éprouvés.

Quoiqu'il en soit, je remercie M. le professeur Armand Gautier d'avoir bien voulu accepter la Présidence de ma Thèse : je le prie de vouloir bien recevoir l'expression de ma reconnaissance. Je ne veux pas terminer cette préface sans adresser un témoignage de gratitude à mes anciens maîtres et accorder un souvenir affectueux à la mémoire de mon premier chef, le Dr Constantin Paul. Que les professeurs Perrier, Pinard et Chauffard, ainsi que les docteurs Bouchereau, Médecin-en-chef de

l'Asile Sainte-Anne, et Picqué, chirurgien des Hôpitaux et des Asiles de la Seine, veuillent bien recevoir l'expression de ma profonde gratitude pour les nombreuses marques d'estime et de sympathie qu'ils m'ont données pendant le temps que j'ai passé dans leurs services. Je remercie aussi le Dr Quesneville, pharmacien en chef de l'Asile Sainte-Anne, des témoignages de bienveillance qu'il m'a prodigués, c'est à lui que je dois d'avoir pu mener à bien la première partie de mon travail que j'ai été obligé, pour des causes indépendantes de ma volonté, d'interrompre pendant longtemps. Enfin que mon excellent ami, le Dr Dagonet, Médecin-en-chef à l'Asile Sainte-Anne, reçoive mes sincères remerciements pour le concours qu'il m'a prêté durant mes études médicales.

CONTRIBUTIONS

A

L'ÉTUDE DES SALICYLATES DE BISMUTH

DE

L'ACIDE SALICYLIQUE & DE LA DIATHÈSE URIQUE



Depuis quelques années, les chimistes allemands, qui ont le *monopole de la fabrication de l'acide salicylique* ⁽¹⁾, ont essayé d'introduire dans la thérapeutique le salicylate de bismuth et de le substituer au sous-nitrate de bismuth, que les pharmaciens de tous les pays peuvent préparer eux-mêmes. Nothnagel et Rossbach ont même proposé de rayer de la pharmacopée allemande le sous-nitrate de bismuth, et de le remplacer par le salicylate.

Il convient donc d'examiner de près ce nouveau produit, avec d'autant plus de soins que, depuis longtemps, les hygiénistes de tous les pays ont interdit l'introduction préconisée par les chimistes allemands, de l'acide salicylique synthétique dans le lait, le vin, la bière, et d'une manière générale dans les aliments de toute nature.

Or, faire adopter le salicylate de bismuth par la thérapeutique serait une façon détournée de faire prendre aux personnes débilitées l'acide salicylique interdit et considéré avec raison comme un produit des plus dangereux par les médecins les plus recommandables.

Si nous démontrons, comme va le faire le sujet de ce travail, que le salicylate de bismuth pur se décompose instantanément, en présence de tous les dissolvants : eau, eau sucrée, alcool, glycérine, etc., en oxyde de bismuth et acide salicylique, nous aurons par cela démontré les périls de l'emploi à haute dose de ce médicament.

Les propriétés physiques, chimiques, organoleptiques et médicinales du corps qui nous occupe devant participer à la fois et du bismuth et de l'acide salicylique, voyons quelle doit être la composition du salicylate de bismuth.

Si nous considérons d'abord le métal, nous constatons qu'il est capable d'engendrer avec un acide donné des sels plus ou moins basiques.

En effet, le bismuth est triatomique, et en raison de cette triatomicité, il peut se substituer à trois atomes d'hydrogène. Or, avec les acides où il n'y a qu'un seul hydrogène de substitution, il doit se combiner avec trois molécules de ces acides. Le sel ainsi formé est le sel normal ou le sel neutre. Mais, comme les corps qui sont polyatomiques, le bismuth présente une grande tendance à se combiner avec les éléments diatomiques comme l'oxygène, pour donner naissance à un radical monoatomique, le bismuthyle, et la facilité avec

(1) En 1880, plus de 50.000 kilogrammes d'acide salicylique allemand ont été importés en France.

laquelle il donne un oxy-chlorure ou oxysulfure, permet d'admettre l'existence de ce radical oxygéné BiO. Du reste, il ne faut pas voir là une exception, car l'urane, l'antimoine et le vanadium présentent cette même particularité.

Il résulte de là que nous aurons une nouvelle série de sels, les sels basiques ou les sels de bismuthyle. Ces sels n'ont eux-mêmes qu'une stabilité relative, car ils donnent naissance à des composés encore plus basiques.

Nous aurons donc, en somme, indépendamment des sous-sels signalés, deux séries de dérivés salins du bismuth, les uns ayant pour base le bismuth lui-même, et les autres dérivés du bismuthyle. Ces quelques considérations permettent déjà de prévoir que nous pouvons produire des salicylates présentant des compositions différentes.

Si nous étudions l'acide, nous nous trouverons encore en présence de composés divers.

L'acide salicylique est un acide-phénol, par conséquent à faction complexe. Par sa fonction acide, il donne naissance à des sels; par sa fonction phénol, il peut également engendrer des dérivés salins. Nous aurons en conséquence des sels neutres et des sels basiques; mais les phénols peuvent donner naissance à des combinaisons moléculaires lorsqu'on les met en contact avec les bases; ces combinaisons moléculaires contiennent un ou plusieurs atomes de base; il résulte donc de ce fait qu'il peut exister des sels plus ou moins basiques, sels instables, il est vrai, qui sont facilement décomposables, ce qui en rend les applications thérapeutiques difficiles, surtout lorsque les sels et la base qu'ils contiennent sont insolubles. On a alors des mélanges mal définis.

Si nous ne tenons compte que des sels normaux, nous aurons donc la série suivante de salicylates de bismuth (1).

$(C^7H^5O^3)^2Bi$	$(C^7H^4O^3)^3Bi^2$
Salicylate neutre de bismuth	Salicylate basique de bismuth
$(C^7H^5O^3)BiO$	$(C^7H^4O^3)(BiO)^2$
Salicylate de bismuthyle	Salicylate basique de bismuthyle

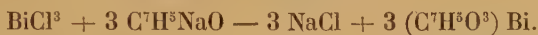
On voit de suite par ces formules que les quantités d'acide salicylique contenues dans la molécule de chacun de ces sels doivent être bien différentes. En effet, le salicylate neutre contiendra 65,87 % d'acide salicylique, le sel basique 49,09 %, le salicylate de bismuthyle, 37,36 et le sel basique 22,90. Il y a donc entre le dernier et le premier une différence de 40 %; cependant il est admis que le sel usité en thérapeutique est le salicylate de bismuthyle à 37-36 %, improprement appelé salicylate basique.

Ce qui influe sur la composition du salicylate de bismuth, ce sont les lavages qu'on lui fait subir lors de sa préparation, ce sel se dissociant par l'eau. Aussi, plusieurs procédés de préparation ont été indiqués, et bien que M. Jailliet ait prétendu avoir préparé du salicylate neutre, nous croyons que jusqu'ici ce corps n'a pas encore été décrit.

Nous avons essayé de le préparer. En présence de sa grande instabilité, nous avons adopté le *modus faciendi* suivant, qui nous paraît avoir donné les meilleurs résultats. On prend 31,6 gr. de chlorure de bismuth, et 48 grammes de salicylate de soude. On commence par neutraliser autant que possible le chlorure; pour cela on le réduit en poudre fine, et on y ajoute lentement et

(1) Si nous considérons l'hydrate normal Bi $\left\{ \begin{array}{l} OH \\ OH \\ OH \end{array} \right.$ nous aurons successivement 1,2 ou 3 OH remplacés par un acide.

avec précaution de l'eau en facilitant la dissolution par agitation, on chauffe au besoin au bain-marie, on continue l'addition d'eau jusqu'à production d'un louche très léger. Si le précipité est trop abondant, on le redissout dans un léger excès d'acide que l'on sature avec du carbonate de bismuth. On détermine bien exactement la quantité de ce sel qu'on a ajouté, et en tenant compte évidemment de l'excès qu'on aura mis et qui restera sur le filtre, de manière à connaître exactement le poids du chlorure. Après neutralisation de la liqueur, on en prend le volume, on filtre, et on prend un volume du liquide correspondant à 34 grammes de chlorure. Ensuite, on met la solution dans une capsule, on additionne peu à peu du salicylate de soude en mélangeant bien exactement de manière à faire une pâte homogène. La masse, d'abord très épaisse, devient plus liquide ; on laisse ainsi en contact pendant 24 heures en agitant de temps en temps. On reprend par de l'eau distillée froide (2 litres), on délaie bien, on laisse en contact dix minutes environ, puis on jette sur un filtre, et l'onessore ou exprime fortement le précipité que l'on fait sécher à l'abri de la lumière, et qui répond à la formule :



Le sel ainsi obtenu est blanc, très léger et d'aspect granuleux. Chauffé, surtout s'il est humide, il abandonne peu à peu de l'acide salicylique qui cristallise en belles aiguilles. Si on continue à chauffer à une température plus élevée, il se sublime de l'acide salicylique. Il possède une réaction fortement acide, il donne lieu à une forte effervescence avec ces carbonates. Sa saveur est âcre et caustique. L'eau le décompose immédiatement et devient fortement acide, il en est de même de l'alcool et des autres dissolvants. Soumis à l'analyse, il a donné les nombres suivants :

Acide salicylique	65,2
Oxyde de bismuth	34,5

L'analyse qualitative y a dénoté la présence d'une quantité presque inappréciable de chlorure. Ce sel se rapproche sensiblement du sel théorique.

M. Jaillet a donné un *modus operandi* pour préparer un sel neutre auquel il donne, on ne sait trop pourquoi, le nom de sel acide. Voici le procédé qu'il indique. On prépare de l'azotate de bismuth bien cristallisé, on précipite ce sel dans cinq cents fois son poids d'eau, rendue faiblement alcaline par de la lessive de soude, et contenant un poids de salicylate de soude double de celui de l'azotate de bismuth employé. Le précipité une fois formé, on décante le liquide, on ajoute une nouvelle quantité d'eau pure et, quand le dépôt a été lavé trois fois pour enlever toute trace de salicylate de soude, on recueille le produit pour le faire sécher dans une étuve à 40°. D'après l'analyse qu'en donne l'auteur, ce salicylate contiendrait 41,01 % d'acide salicylique, 49,56 d'oxyde de bismuth et 9,40 d'acide non combiné et d'eau. Il part de ces chiffres pour attribuer à son sel la formule suivante (en équivalents) :



Cette formule nous semble absolument inexacte, il faudrait, pour qu'elle fût rationnelle, qu'un acide, en se combinant à une base, conserve le même nombre d'équivalents d'hydrogène que lorsqu'il est à l'état libre ; de plus, il y a une réduction par perte de deux équivalents d'oxygène. Ce chimiste n'a sans doute aucune idée des phénomènes de neutralisation et d'établissement des formules chimiques. Il donne son sel comme un sel acide ; or, d'après la loi de Wenzel, son sel ne peut être que basique, puisqu'il faut trois équivalents d'acide pour un d'oxyde de bismuth. Une chose remarquable, c'est qu'il évalue ensemble l'acide libre et l'eau, et qu'il déduit la quantité

d'acide libre par différence, d'après sa formule qui ne représente rien. Quant au procédé de préparation il est totalement défectueux, nous dirons plus loin pour quelles raisons : nous ferons, pour le moment, tout simplement remarquer qu'en desséchant le sel à 40°, il le décompose en partie par suite de l'action de l'eau qui, à cette température, et plus dissociante qu'à la température ordinaire, enfin, quant à maintenir pendant un mois son sel à 95° sans décomposition, cela est impossible.

Pour le salicylate basique, qui est celui le plus employé (salicylate de bismuthyle), on en a donné plusieurs modes de préparation. L'écueil que l'on rencontre dans la fabrication du salicylate de bismuth, c'est la nécessité d'opérer en liqueurs peu étendues et non acides. Dans le procédé que nous avons indiqué pour le salicylate acide, nous nous sommes, autant que possible, tenu dans les conditions voulues pour entraver les réactions secondaires qui se passent. En effet, on sait que tous les sels neutres de bismuth sont dissociés par l'eau, perdent de l'acide, et donnent un sel basique. Or, plus on opère en liqueur étendue, plus la dissociation est profonde, mais elle arrive à une limite où elle s'arrête. C'est ce qui se produit pour le sous-nitrate de bismuth, ainsi que l'a démontré M. Ditté. Il résulte de ce fait que la réaction qui se produit est assez complexe. Au contact de l'eau, le sel minéral est décomposé en partie avec mise en liberté d'acide. Ce dernier réagit sur le salicylate de soude et sur le salicylate de bismuth formé, d'où précipitation d'acide salicylique et formation de sels plus ou moins basiques. Nous nous trouvons donc en présence d'acide salicylique libre qui, vu son peu de solubilité dans l'eau, se précipite, de sel basique de bismuth à acide minéral, et de salicylate basique. Dans le mode opératoire indiqué par M. Jaillet, toutes ces réactions secondaires doivent se produire, car s'il est vrai qu'on ajoute un peu d'alcali pour saturer l'acide, on ne sait si la proportion est juste suffisante pour cela, ou si elle est trop forte ; il y a alors précipitation d'oxyde de bismuth. De plus, la quantité d'eau employée doit décomposer une grande partie du salicylate ; enfin, les lavages doivent continuer cette décomposition, et par conséquent, il est absolument impossible d'obtenir une salicylate de composition fixe.

Le même chimiste indique aussi un procédé pour obtenir le salicylate basique de bismuth, il suffit, d'après lui, de laver le salicylate acide jusqu'à ce que l'eau de lavage ne donne plus la réaction de l'acide salicylique avec le perchlorure de fer. On obtient ainsi une poudre jaunâtre amorphe, plus dense que le salicylate acide. Ce nouveau sel aurait la composition suivante :

Oxyde de bismuth	16,3 %
Acide salicylique	23,6

et répondrait à la formule $\text{Bi}^2\text{O}^3\text{C}^{14}\text{H}^6\text{O}^4 + {}^2\text{Bi}^2\text{O}^3\text{C}^{14}\text{H}^6\text{O}^4$, non moins anormale que celle du sel acide. Du reste, il considère ce sel basique comme le mélange de deux sels basiques.

Outre ce procédé, il en existe d'autres. Nous indiquerons d'abord celui de M. Wolff. Pour obtenir du salicylate de bismuth, ce chimiste recommande d'étendre d'une à deux parties d'eau une solution glycérinée d'azotate de bismuth, puis à y ajouter une solution concentrée de salicylate de sodium. Il se précipite du salicylate de bismuth, en même temps qu'il y a mise en liberté d'acide salicylique et d'acide azotique, que l'on enlève par des lavages à l'eau chaude. L'emploi de la glycérine a pour but d'empêcher la décomposition de l'azotate de bismuth par l'eau. D'après l'auteur, le salicylate ainsi obtenu a une légère teinte rouge, un aspect granuleux. Traité par l'eau chaude, il ne doit pas rougir le tournesol.

M. Causse donne un procédé basé sur l'action que possède le chlorure de sodium d'empêcher l'action dissociante de l'eau sur le chlorure de bismuth. Il

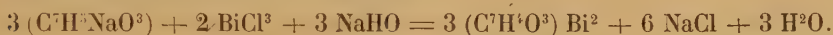
opère de la façon suivante : On dissout 35 grammes d'oxyde de bismuth dans 40 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré ; cette solution est mélangée avec 500 centimètres cubes d'une dissolution saturée de chlorure de sodium ; on procède ensuite à la neutralisation de l'acide libre, en introduisant de l'oxyde ou du carbonate de bismuth autant que la solution peut en absorber, ou bien en versant une solution saturée de carbonate de soude et de chlorure de sodium, jusqu'à ce que le précipité refuse de se dissoudre. D'autre part, dans 500 centimètres cubes de solution de chlorure de sodium, on introduit 9 grammes de soude caustique et 22 grammes de salicylate de soude, on filtre, et on laisse couler cette solution dans la précédente : Il se forme un précipité de salicylate de bismuth, d'après l'équation



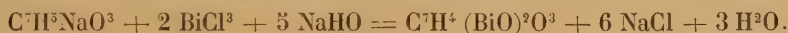
Quand le dépôt est réuni, l'eau-mère est décantée, et le sel est lavé avec de l'eau acidulée par quelques gouttes d'acide nitrique, jusqu'à ce que l'eau de lavage soit incolore. Le salicylate de bismuth, légèrement teinté en rouge perd cette coloration, en même temps il devient cristallin dans toutes ses parties. D'après l'auteur, le salicylate ainsi obtenu répond exactement à la formule $\text{C}^7\text{H}^5\text{O}^3\text{BiO} \cdot \text{H}^2\text{O}$.

M. Dupuy donne un procédé semblable à celui de M. Causse, mais il remplace le chlorure de sodium par celui d'ammonium.

Nous avons préparé le salicylate basique $(\text{C}^7\text{H}^5\text{O}^3) \text{Bi}^2$ en nous basant sur la réaction suivante, et en nous conformant aux indications de M. Causse pour la préparation du salicylate de bismuthyle.



De même pour la préparation du salicylate basique de bismuthyle, nous avons pris les proportions indiquées par l'équation



Le premier de ces sels était blanc et léger, le second avait une teinte jaunâtre. Voici les résultats fournis par l'analyse du premier sel.

		Théorie
Acide salicylique.	47,6 0/0	49,09
Oxyde de bismuth	52,4	

Pour le second sel nous avons obtenu les chiffres suivants :

		Théorie
Acide salicylique.	21,40/0	22,90
Oxyde de bismuth	78,6	

Comme on le voit, ces deux corps répondent bien à la composition théorique, la perte d'acide salicylique provient des lavages.

Nous avons préparé encore du salicylate de bismuth par la méthode du codex qui fait réagir directement de l'acide sur de l'oxyde hydraté de bismuth contenant une proportion d'oxyde anhydre correspondant à la quantité d'acide salicylique employé. Ce salicylate ainsi préparé (nous avons pris les proportions du codex) nous a donné à l'analyse une quantité d'acide salicylique bien inférieure à 39 0/0 indiqué par cet ouvrage. Nous n'avons trouvé que 29,5 d'acide salicylique qui est une proportion un peu supérieure à celle contenue dans le salicylate basique de bismuthyle.

Il est important de laisser bien refroidir car si on filtre la liqueur bouillante une forte proportion d'acide salicylique est entraînée. En laissant la température s'abaisser à 50°, il se produit encore par refroidissement un dépôt abon-

dant d'acide salicylique. A 45° la proportion diminue et si l'on laisse la température descendre à zéro au moyen d'un mélange de glace et de sel marin, il n'y a plus que des traces d'acide salicylique que l'on peut encore mettre en évidence en évaporant le liquide à un petit volume et en ajoutant du perchlorure de fer. Du reste, le salicylate ainsi obtenu est fortement acide.

Tous les salicylates de bismuth sont décomposables par l'eau ; ils ont une réaction acide et font effervescence avec les carbonates alcalins. Cette décomposition est dans un certain rapport avec la quantité du liquide employée et le temps du contact. En effet, si l'on prend 1 gramme de salicylate de bismuth, soit de salicylate de bismuthyle, soit de sel basique, si on le triture avec 10 centimètres d'eau distillée, la liqueur filtrée donne d'une façon très intense la réaction du perchlorure de fer. En prenant 50 centimètres cubes d'eau, et en opérant de la même façon, on constate la même réaction, et l'acidité de la liqueur est comparativement plus grande que celle où il n'y a que 10 centimètres cubes d'eau. Il en résulte que les lavages du salicylate entraînent toujours de l'acide salicylique, en quantité d'autant plus grande que l'on emploie plus d'eau. Si la décomposition est peu énergique, cela tient absolument à la faible solubilité de l'acide salicylique dans l'eau ; mais si on sature l'acide au fur et à mesure qu'il est mis en liberté, il arrive un moment où presque tout le salicylate est décomposé. L'expérience suivante prouve qu'il en est ainsi. On réduit un gramme de salicylate de bismuth en poudre très fine, puis on le délaie dans 10 centimètres cubes d'eau. On ajoute directement dans le mélange dans lequel on a versé de la phthaléine du phénol, une solution de soude décimale, jusqu'à ce que la couleur rouge de la phthaléine persiste. Or, la proportion d'alcali correspond à peu de chose près à la quantité d'acide salicylique contenu dans le salicylate. Si on a filtré la liqueur, au lieu d'opérer en présence du salicylate, elle vire rapidement au rouge, et si on calcule la quantité d'acide salicylique d'après celle de la soude ajoutée, on trouve qu'elle répond au coefficient de solubilité de cet acide dans l'eau.

Ainsi nous avons obtenu avec un salicylate préparé suivant les indications de M. Causse les chiffres suivants :

Salicylate traité directement par de la soude 31,5 % d'acide salicylique.

Acide salicylique dosé après élimination du bismuth 32 %.

Il y a donc presque concordance complète entre les deux nombres trouvés.

Il résulte de ce fait deux conclusions : c'est que l'on ne peut, d'une part, laver le salicylate de bismuth, comme le prétend M. Jaillet, jusqu'à ce que la liqueur ne présente plus la réaction du perchlorure de fer, et que, d'autre part, on ne peut se rendre compte de la quantité d'acide libre contenu dans un salicylate, et le dosage de l'acide salicylique non combiné est absolument illusoire, du moins par l'alcalimétrie.

Les dissolvants autres que l'eau, tels que l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine, la glycérine, décomposent encore plus rapidement et plus facilement le salicylate de bismuth. M. Dupuy signale qu'ayant traité à trois reprises du salicylate de bismuth par de l'alcool absolu (4 grammes de salicylate et 500 grammes d'alcool), il est arrivé à obtenir de l'oxyde de bismuth.

Nos essais personnels nous permettent de confirmer ce fait, qui est vrai pour les autres dissolvants indiqués ci-dessus, et même avec des proportions moindres et un seul traitement, car un gramme de salicylate de bismuth laissé en contact pendant 24 heures avec 10 centimètres cubes d'alcool à 90° a donné de l'oxyde de bismuth presque pur, après filtration et lavage avec 10 centimètres cubes du même alcool.

L'eau sucrée agit d'une manière analogue à l'alcool et la décomposition est d'autant plus rapide que la liqueur contient plus de sucre.

Nous avons voulu nous rendre compte de la raison de ce fait, et voir si cela tenait à la plus grande solubilité de l'acide salicylique dans l'eau sucrée. Pour

cela, nous avons trituré 0,20 d'acide salicylique avec 10 centimètres d'eau distillée pure d'une part ; et, d'autre part, la même quantité d'acide avec 10 centimètres cubes d'eau contenant 0^{gr}, 50 de sucre. Après filtration, nous avons fait un essai colorimétrique au perchlorure de fer, qui nous a montré que la liqueur sucrée contenait une proportion plus grande d'acide salicylique que la liqueur simplement aqueuse. L'acide salicylique est donc plus soluble dans l'eau sucrée que dans l'eau pure, et cela explique la décomposition plus rapide du salicylate de bismuth.

La chaleur décompose le salicylate de bismuth. Si on chauffe au bain-marie du salicylate de bismuth humide placé sur un verre de montre, on voit peu à peu l'acide salicylique cristalliser à la surface du sel ; quand le sel est sec, la décomposition est plus lente ; mais vers 100°, l'acide se sépare nettement. Aussi n'avons-nous pas été peu surpris de voir que M. Jaillet avait pu maintenir pendant un mois à 95° son salicylate sans qu'il y eût décomposition.

Le salicylate de bismuth est complètement insoluble dans l'eau, et la liqueur ne précipite pas par l'hydrogène sulfuré ; si le sulphydrate d'ammoniaque donne un précipité ou une teinte noirâtre, cela tient à la présence d'un peu de fer, qu'il est facile de mettre en évidence après redissolution du précipité dans HCl et précipitation par le ferrocyanure de potassium. Il est blanc et léger : cependant les sels fortement basiques sont légèrement jaunâtres. Lorsqu'il est pur, la lumière ne le colore pas, ou d'une façon à peine sensible ; mais lorsqu'il est impur, et surtout lorsqu'il contient du fer, il devient jaunâtre ou gris légèrement rougeâtre.

Ces propriétés du salicylate de bismuth nous permettent de nous rendre compte de toutes les variétés de ce sel que l'on trouve dans le commerce.

M. Andouard signale un salicylate de bismuth ayant contenu 30 % d'acide salicylique libre. Cette proportion nous paraît bien élevée ; peut-être était-ce un salicylate normal qui est très acide et se décompose très rapidement. On a même indiqué des salicylates ne contenant que 3 % d'acide salicylique.

D'après M. le professeur Barthe, qui a analysé des salicylates, on arriverait à obtenir aujourd'hui des sels dont la composition serait à peu près normale. Voici les nombres qu'il donne :

	I	II	III	IV	V	Théorie %
Acide salicylique	35,4	36,6	37,1	31,05	33,4	34,58
Oxyde de bismuth	64,5	62,2	60,4	60,1	63,2	65,42
Humidité	6,1	1,2	2,5	8,85	3,4	

Un salicylate de bismuth répondant à cette composition aurait été obtenu par Goldmann, qui a indiqué un mode de préparation.

Nous avons vu plus haut que le salicylate de bismuthyle contenait 37-36 % d'acide et 62-64 d'oxyde de bismuth. Le sel de M. Causse se rapprocherait beaucoup plus de cette composition. On remarquera cependant dans les résultats ci-dessus des différences considérables, puisqu'un des échantillons contenait 37,1 d'acide, tandis qu'un autre n'en contenait que 31,05. Quand on a affaire à un médicament aussi important, on ne devrait pas se contenter d'une différence si forte et considérer comme bons des produits aussi disparates.

Nous n'avons pas été aussi heureux que M. Barthe, et nous avons examiné de nombreux échantillons de salicylate : nous n'en avons pas trouvé deux se ressemblant. Deux types ont paru seuls se rapprocher de la composition du salicylate de bismuthyle, et encore présentaient-ils une différence notable. La plupart d'entre eux contenaient une forte proportion de sous-nitrate de bis-

muth, et une quantité plus ou moins appréciable de salicylate de soude. Voici les résultats que nous avons obtenus ⁽¹⁾ :

	A	B	C	D	E
Acide salicylique	33,3	39,4	11,87	7,30	6,5
Oxyde de bismuth	62,6	58,8	73,7	77,5	76
Acide nitrique	Traces	Traces	6,28	5,60	7,6

} p. 100

L'échantillon A était très blanc, léger, grenu, présentant toutes les réactions signalées plus haut : cinq grammes de ce produit traités par l'eau ont abandonné à ce liquide du salicylate de soude que nous avons dosé par calcination et transformation en chlorure ; la quantité de ce sel correspondait à environ 2 %. Exposé à la lumière, il a peu jauni et est resté presque blanc.

L'échantillon B présentait la même apparence que le premier ; comme celui-ci, il contenait du salicylate de soude dont la proportion s'élevait à près de 3 % ; il donnait avec la brucine la réaction de l'acide nitrique avec assez d'intensité. D'après ces essais, ce salicylate semblait avoir été moins lavé que le précédent ; ainsi s'expliquerait sa plus forte teinte en acide salicylique.

L'échantillon C. était légèrement rougeâtre ; sa couleur s'accroissait à la lumière. Jeté sur des charbons ou chauffé dans une capsule, il fusait avec une légère explosion qui, si on n'avait pas eu soin de couvrir la capsule ou de chauffer très modérément, pouvait occasionner des pertes dans la calcination. Pour doser l'acide nitrique, nous avons fait bouillir avec un excès de carbonate de soude pendant une demi-heure, et dans la liqueur filtrée, nous avons dosé l'acide salicylique par précipitation, et l'acide nitrique au moyen du fer. Ce salicylate (5 grammes), lavé avec de l'eau distillée, n'a cédé que de l'acide salicylique sans salicylate ni nitrate alcalin. On peut donc considérer tout l'acide nitrique comme étant combiné au bismuth à l'état de nitrate basique.

Partant de ce dernier fait, et en admettant la proportion de 17,76 d'acide nitrique %, d'après le codex, on aurait donc 33,36 % de sous-nitrate, et 53,34 de salicylate de bismuth, plus 6,30 d'eau.

Ce salicylate contient pour cent parties :

Acide salicylique	18,36
Oxyde de bismuth	71,84
Eau	9,80

Il se rapproche assez du salicylate basique de bismuthyle, qui doit contenir 22,90 d'acide salicylique.

L'échantillon D contient, en appliquant le même calcul que pour l'échantillon précédent, 32,63 % de sous-nitrate de bismuth. Il reste donc 59,63 de salicylate de bismuth et 7,70 d'eau.

Le salicylate contenu dans ce mélange avait donc la composition suivante :

Acide salicylique	10,84 %
Oxyde de bismuth	79,36 »
Eau	9,80 »

L'échantillon E, d'après les mêmes opérations faites sur les précédents, contenait 42,79 % de sous-nitrate de bismuth, 49,33 de salicylate et 7,66 d'eau, il en résulte que la composition en centièmes de ce salicylate était :

Acide salicylique	11,36 %
Oxyde de bismuth	75,15 »
Eau	13,39 »

(1) Les échantillons en question ont été achetés, dans les maisons de droguerie les plus achalandées de la place de Paris et de la Province ; le lecteur comprendra que nous

Je dois faire remarquer que la composition que je donne de ces salicylates n'a rien d'absolu, m'étant servi, comme base de mes calculs, de la formule du sous-nitrate de bismuth donnée par le Codex ; or, les sous-nitrates contenus dans les produits analysés pouvaient ne pas répondre exactement à cette formule, et être plus ou moins basiques. Il n'en résulte pas moins un fait, c'est que la quantité de sous-nitrate de bismuth ajoutée est à peu près la même, et varie de 33 à 40 % dans la majorité des échantillons examinés. Du reste, la majeure partie des salicylates que j'ai eus à ma disposition présentaient une composition différant très peu de celle des échantillons D et E ; très peu ressemblaient aux types A et B. La raison de ce fait est que, d'après les renseignements qui m'ont été donnés, le prix du salicylate est en rapport avec la proportion d'acide salicylique qu'il contient et que, comme il n'existe pas de type légal, on achète au plus bas prix possible.

D'après l'examen des chiffres ci-dessus, on se demande si, dans les salicylates, la plupart d'entre eux ne doivent pas une grande partie de leur effet au sous-nitrate qu'ils contiennent.

Si nous nous plaçons au point de vue thérapeutique, on voit, d'après ce que nous venons de dire, combien doit être incertaine l'action du salicylate de bismuth, étant donné l'inconstance de sa composition. Or, ce sel doit ses propriétés aux deux agents qu'il contient, bismuth et acide salicylique. Je n'entrerai pas dans des détails au sujet du bismuth lui-même : son action est trop connue et trop constante pour que j'insiste davantage. Ce métal est à peu près inoffensif, et peut être obtenu dans un grand état de pureté. Il est vrai qu'il y a certaines précautions à prendre dans l'administration du sous-nitrate, de l'oxyde et du carbonate de bismuth. Ainsi, on doit éviter l'absorption simultanée de ces dérivés bismuthiques et de tartrates solubles, car d'après Rabuteau, il se produirait des tartrates doubles, des émétiques à action aussi dangereuse que celle de l'émétique d'antimoine. D'après Stéphanowitsch, le citrate ammoniacal de bismuth ne serait pas non plus sans danger. Dubinsky a bien observé une action particulière du bismuth sur la muqueuse stomacale, Lebedeff sur le foie, Meyer sur la peau et sur la nutrition générale ; enfin Cloquet a constaté de l'hypérémie pulmonaire. Pour tirer une conclusion de ces dernières observations, il faudrait savoir si le bismuth employé était bien pur, et ne contenait pas de plomb, d'arsenic, etc. ; corps qui produisent dans l'organisme des actions rappelant celles indiquées ci-dessus.

Quant à l'acide salicylique, ses effets ont été et sont encore l'objet de nombreuses discussions. Avant d'entrer dans quelques détails sur son action physiologique, jetons un coup d'œil sur son mode de fabrication et sur ses propriétés chimiques. L'acide salicylique existe dans la nature à l'état de dérivé éthéré, comme l'essence de *Gaultheria procumbent*, qui est l'éther méthylsalicylique⁽¹⁾. Certains composés naturels contiennent un noyau salicylique ; tels sont l'essence de Spirée-Ulmaire, qui est l'aldéhyde salicylique, le salicine, qui est un glucoside dérivé de la saligénine, alcool salicylique. On a, dans le principe, préparé l'acide salicylique avec ces différents produits, mais aujourd'hui on l'obtient synthétiquement. Vogt le préparait en fondant avec de la potasse le sulfo conjugué du toluène orthochloré. On peut, en passant par le dérivé diazoïque, obtenir de l'acide salicylique au moyen de l'acide orthoamido-ben-

ne les désignions pas autrement que par des majuscules ; cependant l'attention est vivement fixée par la proportion *considérable* d'acide nitrique que l'analyse y a décelée.

(1) On le trouve aussi dans d'autres gaulthéries (*Gaul. Leschenaultii*, *punctata*, *leucocarpus*), dans l'écorce de *Betula lenta*, dans les racines de *Polygala senega* et *alba*, enfin M. Bourquelot a signalé sa présence dans les *Polygala vulgaris*, *depressa* et *calcareae* ainsi que dans le *Monotropa hypopitys*. D'après ce savant, cet éther ne préexisterait pas dans la plante, mais se produirait d'une façon analogue à l'essence de moutarde et d'amandes amères, par l'action d'un ferment sur un glucoside ou un autre produit non encore déterminé.

zoïque (Gerland). Par l'action de la potasse fondante sur la coumarine (anhydride oxy-cinnamique) ; Delalande a obtenu cet acide par celle de la chaleur à 210° sur le benzoate de cuivre. Mais ces procédés ne sont guère employés ; c'est par la méthode, qui est générale pour tous les acides-phénols indiquée par Kolbe et Lautemann, qu'on le prépare en grand aujourd'hui. C'est en faisant réagir l'acide carbonique sur du phénol sodé chauffé jusqu'à $220-250^{\circ}$, qu'on obtient de l'acide salicylique.

On peut substituer la chaux ou la baryte à la soude, mais dans ce cas, il faut chauffer à une température inférieure à 170° , car il se forme de l'acide paraoxybenzoïque. Si on employait la potasse dans les mêmes conditions que la soude, on n'aurait aussi que l'isomère para de l'acide salicylique. D'après Tiemann et Reimer, on obtiendrait de l'acide salicylique en chauffant en tubes scellés à 100° du tétrachlorure de carbone avec du phénol sodé ; dans ce cas, il se forme encore de fortes proportions d'acide paraoxybenzoïque.

On voit, d'après les différentes réactions indiquées dans le procédé de préparation, combien la molécule de l'acide salicylique peut être modifiée, puisque, suivant que l'on prend de la potasse ou de la soude, dans les mêmes conditions de température, on obtient un produit différent ; l'acide paraoxybenzoïque, qui est sans action antiseptique ; la chaux et la baryte à une température relativement peu élevée produisent de pareilles transformations. Cela tient à ce que, comme l'a démontré Ost, l'acide salicylique se décompose sous l'influence de certaines terres alcalines et sous l'action de la chaleur, en acide carbonique et acide paraoxybenzoïque. D'après Cahours, la chaleur seule suffit, dans les cas de surchauffe, à décomposer l'acide salicylique en phénol et acide carbonique. Gerhardt avait obtenu une semblable transformation en chauffant l'acide salicylique avec de la baryte. Ainsi donc, par le seul fait des conditions de préparation, on peut obtenir de l'acide salicylique impur. Outre les réactions indiquées, il doit se produire des condensations ; rien ne prouve que le phénol et l'acide salicylique formé ne réagissent pas l'un sur l'autre pour produire une dioxybenzo-phénone, qui vient souiller le produit et dont la séparation serait difficile.

D'autres impuretés peuvent provenir du phénol tiré du goudron de houille.

En effet, ce corps, outre les autres divers isomères dont il est souillé, contient surtout de l'acide crésylique ; or ce dernier principalement, le dérivé ortho, à un point d'ébullition très rapproché du phénol ; l'orthocrésylol bout à 183° , le phénol à 185° . Or, dans l'industrie, la séparation complète de ces corps est bien difficile, et si l'on veut obtenir de l'acide phénique chimiquement pur, on est obligé de faire subir au produit brut des rectifications nombreuses qui donnent à peine 2 % de phénol pur. On peut, il est vrai, préparer du phénol pur synthétiquement par le procédé Wurtz ou par le diazobenzol. La société Badoise pour la fabrication de l'aniline et de la soude en livre au commerce, qui est préparé par synthèse ; mais le prix relativement élevé du produit ne permet guère de l'employer comme matière première d'une fabrication courante.

Du reste, certaines observations confirment les hypothèses précédentes. En Angleterre, on a attribué certains accidents dus à l'acide salicylique commercial aux impuretés qu'il contenait. Charteris et Macleman ont étudié comparativement l'action de l'acide salicylique synthétique et de l'acide obtenu avec les produits naturels (essence de Wintergreen, saligénine, etc.) et ont prouvé que chez des lapins, l'acide naturel était inoffensif, tandis que l'acide artificiel était mortel à la même dose. L'examen du produit synthétique a démontré qu'il contenait un composé toxique à de très faibles doses. La présence des acides crésotique et oxy-isophtalique a été constatée dans l'acide salicylique préparé avec du phénol impur.

Williams a trouvé 15 à 25 % d'un acide étranger dans le meilleur acide du

commerce. Squibb affirme que le meilleur acide du commerce et le mieux cristallisé contient de 4 à 5 % d'un corps qui n'est pas de l'acide salicylique. Erwin, Ewell et Prescott ont trouvé 14,8 à 19,8 % d'acides toluïques.

Mais que devient l'acide salicylique dans l'organisme ? Quelles sont les transformations qu'il est susceptible d'éprouver ? Nous avons vu que, sous l'influence des alcalis, ce corps se décompose en acide carbonique et phénol, et que même il peut subir une transposition moléculaire, et se changer en acide paraoxybenzoïque. Comme tous les corps à fonction phénolique, il éprouve une grande tendance à se combiner à l'oxygène qu'il absorbe surtout en présence des alcalis ; abandonné à l'air en solution sodique, il noircit et s'altère assez rapidement. En conséquence, en arrivant dans le torrent de la circulation, sous l'influence des alcalis contenus dans le sang, il absorbe l'oxygène en solution dans le sérum, et si la quantité est suffisante, il peut empêcher l'hématose. Son oxydation plus complète le transforme en acide carbonique et phénol. Or, ce dernier subit à son tour des phénomènes de décomposition et donne de l'acide oxalique.

Nous voici donc en présence de deux nouveaux agents très toxiques, et dont l'existence dans l'organisme est prouvée d'un côté, par la coloration foncée brunâtre de l'urine qui est plus ou moins intense, et qui ressemble à celle produite par l'ingestion du phénol, et due probablement à de l'hydroquinone, et d'un autre côté par les recherches de Byasson, qui a constaté la formation d'acide oxalique après absorption d'acide salicylique. On sait combien sont toxiques le phénol et l'acide oxalique.

L'acide salicylique subit encore d'autres transformations : il se combine au glycocole pour donner naissance à de l'acide salicylurique analogue à l'acide hippurique, enfin, une certaine quantité est éliminée en nature par tous les émonctoires de l'organisme. Nous venons de donner les modifications chimiques que subit l'acide salicylique ; voyons quelle est son action physiologique. L'action de ce corps sur les divers organes est encore l'objet de bien des contradictions. Cependant, il est un certain nombre de faits bien établis, et qui démontrent que des doses trop élevées, ou des doses faibles ingérées pendant longtemps peuvent entraîner la mort. On a rencontré des érosions, ainsi que des ulcérations des diverses parties du tube digestif, intestin, estomac, pharynx.

C'est en général sous forme de salicylate sodique qu'on administre cet acide. Le sel et l'acide ont été expérimentés par les médecins allemands deux ans avant qu'ils n'aient été introduits en France et que leur usage n'ait été généralisé par M. Germain Sée. Ils ont noté de graves accidents et des cas de mort imputables à l'action de ces deux produits. On a fait des observations semblables chez nous. Ces médicaments ont, il est vrai, été employés à des doses plus élevées que celles prescrites en France, certains médecins n'ont pas hésité à atteindre et même à dépasser de 10, 12, 15, 20 grammes par jour. La dose maximum de 10 grammes par jour est rarement employée chez nous et cependant on a constaté des troubles très graves. Une longue et intéressante discussion qui eut lieu à la Société de Médecine de Paris dans la séance du 25 janvier 1879 montre les avantages et les dangers du salicylate de soude. Ce qui ressort de cette discussion c'est que ce corps agit surtout sur l'élément douleur. C'est un analgésiant, mais son action est nulle ou incertaine sur l'élément morbide lui-même, la maladie suit son évolution. Plusieurs cas de mort furent signalés ainsi que plusieurs aggravations du mal.

Surtout employé dans les affections rhumatismales il peut présenter de réels dangers, principalement quand les reins sont atteints, ce qui a généralement lieu dans ces affections. Quant à la goutte, c'est un palliatif qui peut donner lieu à de graves accidents. Chez ces malades il existe toujours une altération plus ou moins superficielle ou profonde, anatomique ou physiologique ; on ne

peut donc être assuré de l'élimination régulier des agents médicamenteux. On a du reste constaté des faits d'albuminurie consécutifs à l'emploi du salicylate de soude chez des sujets dont les reins paraissaient fonctionner normalement : M. Lécorché cite lui-même un cas d'hématurie vésicale causé par l'emploi du salicylate sans que rien n'ait pu faire prévoir un pareil accident.

Tous les systèmes de l'organisme sont atteints. On remarque d'abord des vomissements, puis de la diarrhée, ou plutôt une sorte de dysenterie ou ténisme, accompagnés de matières sanguinolentes. La respiration ne tarde pas à s'accélérer ; elle devient rapide, précipitée, et bientôt elle ne s'effectue plus qu'avec une extrême difficulté. Elle finit par s'interrompre et les animaux meurent en présentant les convulsions ordinaires de l'asphyxie. La circulation subit de son côté diverses modifications ; la tension vasculaire augmente d'abord, et les pulsations cardiaques deviennent, un instant, un peu plus fréquentes et plus énergiques ; puis, à mesure que l'action du médicament se prononce davantage, le cœur éprouve des troubles de plus en plus profonds dans le rythme, dans le nombre et dans l'énergie de ses contractions, qui sont particulièrement ralenties et irrégulières ; et il s'arrête plus ou moins rapidement. L'arrêt du cœur se fait d'ordinaire à peu près en même temps que la respiration, mais il a lieu alors même que l'on prend les précautions nécessaires pour que l'hématose sanguine continue à se faire d'une manière constante et régulière. L'action antipyrétique est réelle, mais paraît infidèle.

Les effets sur le système nerveux sont beaucoup plus constants, même avec des doses peu importantes, au moins pour ce qui a rapport aux fonctions intellectuelles et aux troubles auditifs. Ces effets paraissent négatifs pour la sensibilité cutanée et la mobilité réflexe. L'appareil digestif est plus ou moins atteint dans des proportions très variables d'ailleurs, suivant les individus. Tel est le tableau des phénomènes produits par l'absorption de l'acide salicylique. Il faut encore y joindre ceux résultant de l'idiosyncrasie de chaque sujet, et d'états morbides dans lesquels cet acide ou ses dérivés ne doivent pas être administrés. Les femmes nerveuses, les anémiques, les fébricitants éprouvent le plus souvent du délire, et même des hallucinations.

On a signalé chez des goutteux après administration du salicylate un certain état d'adynamie, se traduisant chez les uns par une très grande faiblesse qui produisait des transpirations profondes sous l'influence des plus petits efforts, chez les autres par une sorte d'anéantissement et de malaise général.

Dans l'ataxie le salicylate produit souvent des troubles parétiques et paralytiques nombreux, de l'affaissement, de la prostration, du collapsus, d'où l'on peut conclure que ce sel exerce sur le bulbe une action inverse de celle qui est exercée par les névrosthéniques.

Chez les vieillards, chez les dyspeptiques et chez les personnes atteintes d'affections rénales, l'absorption des dérivés salicyliques peut avoir des résultats fâcheux. Même chez des individus n'entrant pas dans la catégorie précédente, on a constaté des accidents sérieux. M. Brouardel cite le cas d'une jeune fille non albuminurique chez laquelle une dose de 20 centigrammes de salicylate de soude provoqua des troubles très graves. La contre-indication existe aussi pour les athéromateux. Les réactions que nous avons signalées plus haut expliquent en partie les phénomènes dont nous avons donné la description, et surtout ceux relatifs à la respiration et aux troubles circulatoires.

L'acide salicylique peut en outre n'être pas sans action sur le fœtus, car on a retrouvé cet acide dans le liquide amniotique des femmes enceintes.

Les reins éliminent une partie de l'acide salicylique, mais, bien qu'en général l'apparition de ce corps dans l'urine soit assez rapide, l'élimination paraît se faire lentement ; car on l'a retrouvé plusieurs jours après la cessation de tout traitement. Hogg a constaté la présence de l'acide salicylique dans l'urine quatorze jours après cessation du traitement. Il résulte de ce fait que l'acide

qui résiste aux phénomènes de décomposition, se localise dans l'organisme, et par conséquent l'absorption prolongée de ce corps est susceptible de produire des désordres plus ou moins graves. Du reste, l'acide salicylique provoque la désassimilation : il entraîne une certaine quantité d'azote à l'état d'acide salicylurique.

D'après Gübler le salicylate et l'acide salicylique n'auraient que rarement une action diurétique. Il se produirait, d'après M. A. Robin, chez les typhiques, après absorption d'acide salicylique, une diminution plus ou moins intense mais constante de la quantité des urines : diminution qui peut survenir de suite, ou avoir lieu après une augmentation passagère. En outre, la densité urinaire augmenterait plus rapidement que la diminution de quantité, et la proportion de matériaux solides excrétés. Cet auteur a constaté que, chez l'homme sain, il y a diminution des constituants solides et la proportion d'urée est relativement minime par rapport aux matériaux solides. M. Bouchard, de son côté, ne pense pas que l'acide salicylique soit un diurétique d'après les essais urologiques faits sur un adulte bien portant. La quantité d'urine n'aurait pas augmenté non plus que les phosphates et la matière colorante ; mais la quantité d'urée aurait diminué, tandis que le poids total des matières solides se serait accru en raison des matières extractives éliminées. Il y a là une contradiction, puisque l'un admet les effets diurétiques de l'acide salicylique et que l'autre ne les admet pas. En outre, quelles sont ces matières extractives ? Ce terme est bien vague. Sont-elles constituées par des substances azotées, par des sels minéraux ou organiques. Nous ne sommes guère avancés.

Quoiqu'il en soit, il y a un fait qui paraît bien établi, c'est la diminution de l'urée. M. Chéron a vu tomber la proportion de ce corps jusqu'à 3 ‰, et même plus bas, MM. Riess, Robin et Hogg ont noté une excrétion de phosphates et de carbonates terreux.

M. Blondeau, se basant sur les recherches précédentes et sur celles de MM. Lilley, Duffey, Koster, admet, comme ces derniers, que l'acide salicylique, administré pendant longtemps, peut exercer une action malfaisante destructive sur le tissu osseux ⁽¹⁾.

Le corps sur l'élimination duquel l'acide salicylique semble agir le plus énergiquement c'est l'acide urique. M. Sée a vu la quantité de cet acide monter à 3 grammes ‰. Mais il ne dit pas si cette augmentation a eu lieu pendant l'état de fièvre ou quelle était la quantité d'urine émise dans les vingt-quatre heures.

Dans l'opinion des physiologistes et cliniciens, l'acide salicylique agirait sur les composés diastatiques et sur les toxalbumines. Nous ne savons pas ce que c'est que ces toxalbumines ; on a créé une entité chimique sur des caractères qui n'ont rien de spécifique : la précipitation par les divers réactifs, alcool, sulfate de cuivre, sublimé, ferrocyanure en solution acétique, la non-dialyse de ces produits. Or, ce sont là des caractères qui appartiennent à d'autres corps que les albumines. M. Grimaux n'a-t-il pas préparé un colloïde, le colloïde amidobenzoïque, par l'action du perchlorure de phosphore sur l'acide amidobenzoïque ? Ce corps ne présente-t-il pas toutes les réactions des albuminoïdes. De son côté, M. Schützenberger n'a-t-il pas obtenu un corps analogue, en faisant réagir l'urée sur l'épichlorhydrine ? Cependant, ni l'un ni l'autre de ces corps n'est un albuminoïde ; ce sont, selon toute probabilité, des anhydrides plus ou moins complexes.

M. Pickering ⁽²⁾ a fait en 1897 un travail confirmant les résultats obtenus par M. Grimaux, il a décrit certaines observations nouvelles du plus haut in-

(1) Est-ce en empêchant la précipitation des phosphates calcaires par la lécithine qui interviendrait, d'après M. Chabrière, dans les phénomènes d'ossification, que l'acide salicylique permettrait l'élimination des phosphates et atteindrait le système osseux ?

(2) La synthèse de M. Schützenberger prouve que la glycérine est susceptible de donner

térêt. La matière colloïdale obtenue par cet auteur à l'aide de l'anhydride aspartique, subit la digestion pepsino chlorhydrique et donne alors les réactions colorées des peptones. En outre, ce corps ressemble, au point de vue de son action physiologique, aux nucléo-albumines. En outre, M. Pickering en continuant ses recherches est parvenu à préparer plusieurs nouvelles substances colloïdales soit à l'aide d'un mélange de tyrosine, de biuret et de pentachlorure de phosphore, soit au moyen de l'acide paramidobenzoïque et du pentachlorure de phosphore, soit avec l'alloxane, l'acide méta-amidobenzoïque et l'anhydride phosphorique. Ces corps réagissaient comme les matières albuminoïdes, se coagulaient à des températures définies et déterminées, produisaient la coagulation intravasculaire du sang; ils étaient, en outre, optiquement actifs comme les albuminoïdes naturels. Récemment M. Lilienfeld a annoncé avoir fait la synthèse de composés peptoniques par l'action de l'oxy-chlorure de phosphore sur un mélange de glycocolle et de phénol. Il a aussi préparé des corps semblables au moyen de l'asparagine, de l'acide p-amidobenzoïque, du phénol et de l'acide phosphorique vitreux pulvérisé. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, rien ne prouve que ces composés soient des albuminoïdes car nous ne possédons aucun réactif caractéristique de ces corps. Plusieurs substances donnent les mêmes réactions; ainsi, la formaldoxime produit la réaction du biuret, qui paraissait la plus certaine, les acides paraoxyphénylacétique-propionique, l'acide homogentisique, l'hydroquinone donnent une coloration rouge à chaud avec le réactif de Millon. En conséquence, s'il est vrai que l'on ait rencontré dans l'organisme des composés toxiques de nature colloïdale, rien ne prouve que ce soient des combinaisons albuminoïdes. Or, dans ces conditions, il est peu probable que l'acide salicylique enlève ces produits à l'organisme, et il est peu probable aussi qu'il agisse sur les leucomaines et les ptomaines pour constituer des dérivés de substitution, puisque l'on retrouve l'acide salicylique en nature et à l'état d'acide salicylurique.

Au nombre des dérivés que peut donner l'acide salicylique, ne pourrait-on pas signaler la tyrosine? Nous avons vu en effet avec quelle facilité l'acide salicylique peut se transformer en son isomère para; or, la tyrosine donne de l'acide paraoxybenzoïque par l'action de la potasse fondante, et rien ne s'oppose à ce que par une réaction inverse de celle indiquée par Baumann, elle ne prenne naissance aux dépens de cet acide. Il est étonnant que l'on n'ait pas cherché ce corps parmi les produits éliminés par l'urine (¹).

Nous avons vu plus haut que M. Germain Sée avait constaté une élimination de 3 grammes d'acide urique pour 4000 centimètres cubes d'urine. Admettons ce chiffre, bien qu'en somme nous ne sachions quelle valeur il peut bien avoir, puisque nous ignorons la quantité d'urine émise en vingt-quatre heures. « Cette proportion d'acide, comme le fait bien remarquer M. Bouloumié, représente à peu près trois fois le poids de celle qui peut être en circulation dans le sang d'un goutteux pesant 80 kilogrammes; en admettant les chiffres donnés par Garrod, comme représentant les proportions d'acide urique dans le sang des goutteux de 0,028 à 0,173 pour 1000 centimètres cubes de sang, et le poids du sang en circulation étant calculé sur $\frac{1}{10}$ du poids du corps, si, toutes choses égales d'ailleurs, le chiffre de l'urine émise en vingt-quatre heures restait normal, c'est-à-dire de 1 400 à 1 600 centimètres cubes. Ce ne serait plus 1 gramme mais bien 4,20 gr. à 4,80 gr. d'acide urique qui seraient éliminés sous l'influence du salicylate, autrement dit quatre fois environ la quantité que le sang en

naissance à de l'acide urique. L'épichlorhydrine produit de l'acide glycidique qui à son tour forme de l'acide lactique.

(1) La tyrosine ou acide oxyphényl- α -propionique est un dérivé amidé de l'acide p-hydrocoumarique; or, les acides coumariques sont des dérivés oxycinnamiques que l'on obtient par l'action des sels sodiques ou des anhydrides des acides gras sur les isomères de l'aldéhyde salicylique.

circulation peut contenir. Si tout l'acide urique ainsi éliminé pouvait être considéré comme de l'acide urique préformé ⁽¹⁾ et retenu dans l'économie, dans les tissus fibreux, la rate, le foie, les articulations ou les reins et mis en liberté par l'action du médicament, j'applaudirais à cette débâcle et j'entreverrais la guérison complète des gouteux qui se soumettraient par intervalles à la médication salicylée ; mais l'acide urique produit si rapidement en quantité si considérable, peut avoir d'autres sources : la fièvre, l'indigestion, provoquent ces changements de rapports entre les proportions des extractifs et des autres constituants de l'urine, et la fièvre comme l'indigestion, loin d'épurer l'économie de l'acide urique qu'elle contient déjà, provoque ou augmente sa rétention. C'est le témoignage d'une élaboration incomplète des matériaux azotés puisés dans l'organisme, qu'on voit dans ces dépôts urinaires, et non le témoignage d'une élimination critique des surcharges uriques de l'économie.

Il y a dans les indigestions avec diarrhée ainsi que d'ailleurs cela a été observé, notamment par Lehmann, peu d'urée, peu d'acide urique éliminés par l'urine, mais changement de rapport entre les quantités de ces deux produits et excès relatif d'acide urique. Ces modifications coïncident avec une diminution plus ou moins considérable, mais constante, de la quantité d'urine émise en vingt-quatre heures. Les phénomènes observés dans ces cas sont analogues à ceux qui résultent de l'alimentation insuffisante et de l'inanition, ce sont eux qui ont fait croire souvent, en pareil cas, à un excès absolu d'élimination urique. Les choses se passent-elles ainsi sous l'influence du salicylate, ou bien y a-t-il production exagérée d'une manière absolue, comme il arrive quand la nutrition, la vie végétative sont profondément troublées, et y a-t-il corrélativement diminution dans la quantité d'urée fabriquée et éliminée ? Ce sont ces dernières modifications dans la composition des urines, que nous voyons se manifester dans les maladies qui amènent des troubles graves dans la circulation et dans l'hématose, ce sont aussi ces modifications qu'on a signalées sous l'influence des hautes doses d'acide salicylique ou de salicylate. Les résultats des recherches de MM. Gübler et A. Robin témoignent directement de l'analogie existant entre les modifications urinaires produites lors des troubles graves de la nutrition et lors de l'administration du salicylate. »

Tout en nous refusant à admettre l'action solubilisante de l'acide salicylique sur ces produits indéterminés et mal connus qu'on nomme toxalbumines, et dont les caractères sont insuffisants pour en faire des entités chimiques, nous ne pouvons nier l'action de ce corps sur les matières albuminoïdes.

En effet, l'acide salicylique forme avec l'albumine une combinaison qui a été mise en évidence par Farsky. On peut, du reste, constater le fait, en opérant de la façon suivante. On fait une solution à 5 % de salicylate de soude d'une part ; d'autre part on dissout un blanc d'œuf dans un demi-litre d'eau. A dix centimètres cubes de cette dernière solution on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique, puis on verse goutte à goutte de la solution de salicylate ; il se produit un abondant précipité floconneux. Quand il ne se produit plus de précipité, on filtre et l'on constate que la liqueur ne contient que de très faibles quantités d'albumine, et donne à peine la réaction de l'acide salicylique avec le perchlorure de fer. Le précipité lavé à l'alcool, puis traité avec une solution alcaline, donne une solution où il est facile de constater la présence de l'acide salicylique. La quantité d'albumine ainsi enlevée serait assez considérable, puisque, d'après Farsky, elle s'élèverait à 14 %. Cette expérience peut être simplifiée de la façon suivante : On porte une solution aqueuse saturée d'acide salicylique à la température de 40 à 45° environ ; on verse dans cette solution goutte à goutte un liquide albumineux préparé comme il a été dit ci-dessus et

(1) Cette remarque semble déjà indiquer que l'acide salicylique peut produire par lui-même de l'acide urique.

maintenu à 40°, on voit au fur et à mesure que l'on ajoute l'albumine un précipité se former, on recueille le précipité et le lave à l'alcool puis à l'éther, et on constate qu'il contient une forte proportion d'acide salicylique.

MM. Kolbe et E. Von Meyer ont étudié l'action de l'acide salicylique sur le sang, ils ont constaté que les éléments de ce liquide se combinent réellement avec l'acide salicylique. Ils ont mélangé 1 gramme de cet acide avec 200 centigrammes de sérum clair de sang de chien, présentant une réaction nettement alcaline, que Drechsel leur avait préparé à l'institut de Leipzig et ils l'ont fait digérer longtemps à la température du sang. Il s'est déposé des flocons épais d'albumine coagulée. Ils ont agité avec de l'éther et chaque fois avec des quantités nouvelles de ce liquide l'acide salicylique ainsi dissous et desséché à 60° pesait 0,34 gr. il était donc resté dans le sérum du sang 0,66 gr. d'acide salicylique, engagé en combinaison stable, c'est-à-dire les 2/3 de l'acide employé.

Le liquide restant additionné de 3 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré, puis légèrement agité avec de l'éther, a en effet abandonné à ce dissolvant des quantités considérables d'acide salicylique, mais qui cette fois n'ont pas été pesées.

Comme conclusion MM. Kolbe et Von Meyer admettent que pour obtenir de bons résultats de l'usage interne de l'acide salicylique, il faut autant que possible que l'acide reste libre pendant sa circulation dans le sang et en général dans le corps. Ils conseillent de faire ingérer auparavant ou simultanément de l'acide chlorhydrique, peut-être aussi du sulfate acide de potasse (le sulfate de soude se montrant moins actif), ce serait en quelque sorte préparer les voies à l'acide salicylique et lui aplanir les obstacles qu'il pourrait rencontrer sur sa route.

Nous avouons que voilà une médication bien bizarre. Du reste, nous ne devons pas nous étonner de la coagulation des albuminoïdes par l'acide salicylique, ce corps ayant à la fois une fonction phénol et une fonction acide.

L'acide salicylurique ne résulterait-il pas de la décomposition de cette combinaison ? la formation de cet acide peut résulter aussi de l'action de l'acide salicylique sur le glycocole formé au sein de l'économie par les substances gélatineuses, car il n'est pas admissible que cet acide provoque le dédoublement des acides de la bile, et il est plus probable, si nous admettons l'analogie entre l'acide salicylurique et l'acide hippurique, que le radical azoté de cet acide provient bien des produits de nutrition, car il est établi que la production de l'acide hippurique est étroitement liée au genre d'alimentation. Or, il résulte des recherches de Nencki et Schultzen, que l'administration du glycocole augmente la proportion d'urée, et si ce corps est enlevé à l'organisme sous forme de combinaison, comme il l'est dans l'acide salicylurique, il doit y avoir diminution d'urée. C'est ce que démontrent les analyses urologiques de M. Bouchard.

De plus, les recherches d'Horbaczewski, qui a obtenu synthétiquement de l'acide urique, en partant du glycocole et de l'urée, permettent de prévoir la présence d'une moindre quantité de cet acide. Ce dernier fait expliquerait l'action du salicylate de soude dans les rhumatismes, surtout dans le rhumatisme articulaire aigu et dans la goutte. Quant aux propriétés antithermiques, elles sont dues à des actions du même ordre. En effet, on n'a jamais rencontré de glycocole à l'état libre dans l'organisme, excepté dans une espèce de moule comestible, d'après Chittenden (1) ; ce corps est donc complètement brûlé ou transformé en acides biliaires. L'acide salicylique l'enlevant sous forme soluble et en forte proportion (18 à 30 % d'acide salicylique est transformé en acide salicylurique), les phénomènes de combustion doivent être diminués

(1) C'est le *Pecten irradians*.

d'autant ; de plus, nous avons montré comment l'hématose pouvait être affaiblie par la perte d'oxygène dans le sang ; et enfin, une certaine quantité de sucre est éliminée sous forme de salicine, puisque, d'après Byasson, ce corps se retrouverait dans l'urine après l'absorption d'acide salicylique. Ce sont autant d'éléments combustibles enlevés à l'organisme.

En poussant plus loin notre raisonnement, on peut admettre que, en raison des rapports étroits qui existent entre le glycocole et la névrine ⁽¹⁾, la formation de cette dernière peut être entravée ; et, par suite, celle des dérivés de cette base, tels que la muscarine et autres, et l'on sait combien ces alcalis sont toxiques, leur accumulation dans l'économie peut occasionner des troubles très graves. Si nous nous en rapportons aux assertions de Mauthner, la névrine gonflerait et même dissoudrait la fibrine, empêcherait la coagulation de l'albumine, la dissoudrait aussi, même après coagulation ; on doit donc se demander si les toxalbumines ne sont pas des mélanges de matières albuminoïdes et de névrine qu'on n'aurait pu séparer de l'albumine qu'elle tient en dissolution. Il est vrai que cette manière de voir amènerait à cette conclusion que les lécithines devraient diminuer ; cela est probable, étant donné la dépression nerveuse et les troubles intellectuels que provoque l'administration prolongée de l'acide salicylique, le système nerveux étant privé d'un de ses principaux éléments constitutifs.

L'augmentation de l'indican dans les urines des personnes soumises à un traitement salicylique démontre encore que cet agent amène la dénutrition et est un indice de déchéance tri-splanchnique, de ralentissement de la vie végétative. L'indigo, et, par conséquent, l'indican, ont des liens de parenté avec l'acide salicylique ; ce dernier se trouve parmi les produits de décomposition de l'indigo, qui, soumis à l'action de la potasse en fusion, donne de l'acide anthranilique (acide orthoxyamidobenzoïque), de l'acide salicylique et de l'aniline, et sous l'influence de l'acide nitrique, produit de l'acide nitrosalicylique.

En outre, on peut le préparer au moyen de la bromacétanilide et encore mieux du phénylglycocole, composé dont le groupe phényle peut, dans le cas présent, dériver de l'acide salicylique. Or, pour arriver à l'indican, l'acide salicylique a dû enlever de l'azote à l'organisme, et provoquer une désassimilation, ou alors le prendre aux produits de transformation des matières albuminoïdes absorbées comme aliments.

L'acide salicylique, avons-nous dit, doit empêcher l'hématose. Voici une expérience probante, du reste confirmée par M. Dupuy, faite avec le salicylate de soude. On prépare une solution saturée d'acide salicylique, en chauffant cet acide avec de l'eau et en laissant refroidir, puis on prend du sang frais provenant d'une piqûre faite au bras ou à la jambe, on place ce sang sur le porte-objet du microscope, on recouvre d'une lamelle, et l'on fait arriver par capillarité de la solution salicylique en contact avec les globules. On observe les phénomènes suivants. Les hématies se décolorent immédiatement, les globules deviennent plus ou moins polygonaux, et il se forme plusieurs petits noyaux, trois ou quatre ; les autres globules se gonflent ; le noyau disparaît et si la quantité d'acide salicylique est suffisante, l'hématie tout entière est dissoute. Cette expérience avait été faite pour donner une preuve expérimentale à l'hypothèse que des considérations théoriques nous avaient amené à formuler ; nous avons été heureux quand nous avons vu dans l'ouvrage de M. Dupuy, que nos recherches concordaient avec les siennes. Du reste, le sang auquel on a ajouté du salicylate de soude se coagule plus lentement que le sang normal

(1) Le glycocole par oxydation et réduction successive peut donner du glycol, lequel en réagissant sur la triméthylamine donne la névrine qui est d'hydrate de triméthylhydroéthylène-ammonium. La névrine, on le sait, entre dans la constitution des lécithines.

et le coagulum est plus mou et se sépare moins bien du sérum. Lorsqu'on examine au microscope le sang provenant d'une personne soumise à un traitement au salicylate on constate qu'il sèche moins vite que les globules se déforment facilement, qu'un grand nombre sont crénelés et épineux ; or, d'après M. Hayem, cette forme se présenterait surtout dans les globules qui ont subi un commencement d'altération.

On sait aussi que l'acide salicylique empêche l'action des ferments figurés tels que l'émulsine, la myrosine, l'invertine ; or, cette action se produit au sein de l'organisme. Pourquoi la ptyaline, la pepsine, le ferment glycogénique, la pancréatine, ne subiraient-ils pas le même sort que les autres ferments ou diastases ? il est un fait incontestable, c'est que chez les personnes atteintes de dyspepsie, l'absorption d'acide salicylique augmente le mal, et nous sommes absolument de l'avis de M. Berthelot, qui pense que les propriétés antifermentescibles de l'acide salicylique peuvent être la cause d'affections stomacales, ou de l'aggravation qu'elles subissent après l'ingestion de ce médicament. Il est vrai que Kolbe nie le fait et prétend le contraire. Cela ne nous surprend pas, ce chimiste étant trop intéressé à dissimuler les inconvénients de l'acide salicylique puisqu'il en a le monopole de la fabrication.

Enfin, l'acide salicylique n'est pas sans action sur le protoplasma cellulaire ; l'expérience citée plus haut à propos du sang le démontre. Il agit comme agent de désorganisation et de destruction ; la facilité avec laquelle il précipite les albuminoïdes provoque certainement la coagulation de la matière protoplasmique, qui est constituée en grande partie par des substances albumineuses.

Or, en admettant que ce corps ait une action favorable sur ce que l'on nomme les agents pyrétogènes, il n'en est pas de même, comme le fait très bien remarquer M. Soulier, de l'action sur les éléments propres de nos tissus, parce que ceux-ci représentent les défenseurs de l'organisme contre les éléments pyrétogènes. M. Duclaux lui-même dit : « Si l'acide salicylique agit sur les cellules, il y a grande chance pour qu'il agisse aussi sur les cellules de l'organisme quand il arrivera à leur contact. »

Quant aux propriétés antiseptiques de l'acide salicylique, M. Jalan de la Croix n'est pas arrivé à atteindre pour l'acide salicylique la dose massive nécessaire à la stérilisation complète. Il peut diminuer l'activité vitale des bactéries, mais il ne les tuera pas. « De même que pour l'acide phénique, il arrêtera la multiplication des ferments dans un milieu déjà fortement envahi, mais cet effet n'est ni sûr, ni durable, le travail vital continue sourdement ». Dans l'organisme l'acide salicylique se combine aux alcalis qu'il contient ; or, le salicylate de soude n'est pas antiseptique ; il en résulte que si l'acide salicylique libre jouit de propriétés antifermentescibles, il n'en est plus de même une fois absorbé et versé dans le torrent de la circulation. La différence entre l'acide et son dérivé salin démontre que c'est en raison de sa fonction acide libre, et aussi de sa fonction phénolique, qu'il est antiseptique, et peut-être aussi parce qu'à l'état de liberté il précipite les albuminoïdes, ce qui ne se produit pas avec sa combinaison sodique (1).

(1) Par suite d'une confusion malheureuse due à beaucoup d'auteurs, n'ayant que de vagues connaissances chimiques, on semble rattacher toutes les transformations chimiques qui se passent dans notre organisme et produisent des principes toxiques, à des phénomènes de putréfaction provoqués par des microbes. C'est là une erreur considérable. Ces produits peuvent prendre naissance par l'action propre de la cellule vivante, comme cela se passe chez les végétaux produisant des alcaloïdes toxiques, tels que la cicutine, la nicotine, qui sont des dérivés pyridiques hydrogénés, et autres bien connus, ou bien par l'action de ferments semblables à la myrosine sur des produits sécrétés par d'autres cellules, produits non toxiques, mais susceptibles d'engendrer des poisons par dédoublement, comme cela a lieu avec l'amygdaline. Du reste, nous connaissons un certain nombre de ces ferments dédoublant nettement divers corps, ce sont la ptyaline, le ferment glycogénique, etc.

Du reste M. Kolbe ne me paraît pas, au sujet des propriétés antiseptiques de l'acide salicylique, bien affirmatif dans le mémoire cité plus haut et qui a été publié pour réfuter certaines assertions émises par un chimiste, M. Fleck. En effet, voici ce qu'il dit à propos du guillage de la bière : « Nous avons appris par les essais précédents que malgré la supériorité de l'énergie antifermentescible absolue de l'acide salicylique, comparée à celle de l'acide benzoïque, la première se manifeste moins que la seconde dans le guillage de la bière ; les matières associées au sucre dans le guillage se combinent avec plus d'acide salicylique que d'acide benzoïque, et neutralisent ainsi l'action de l'acide salicylique. Nous avons pensé que nous ne devions pas nous contenter de ce résultat. Aussi avons-nous cru devoir placer l'acide salicylique au sein du guillage dans les mêmes conditions que celles où il empêche la fermentation dans une solution pure de sucre de raisin. Si la cause en vertu de laquelle l'acide salicylique refoule moins la fermentation dans le guillage de bière que dans une solution de sucre pure, ou parfois ne l'empêche pas du tout, git dans ce que l'acide salicylique se combine en partie ou même totalement (quand on l'emploie en trop petite quantité) avec les phosphates et peut-être avec d'autres éléments du guillage, il faut admettre qu'il atteint toute sa valeur effective lorsque ces matières ont été neutralisées préalablement par un acide plus fort, ou lorsque l'on déplace par cet acide l'acide salicylique déjà combiné avec elles ». Les auteurs ont expérimenté avec l'acide chlorhydrique, et les sulfates acides de potasse et de soude et ils ont constaté que les propriétés antifermentescibles de l'acide salicylique s'étaient développées.

Ces essais démontrent donc que l'acide salicylique n'agit comme antiseptique que s'il est libre. Or, si l'on admet que l'alcalinité du sang est égale en moyenne à 218 milligrammes de NaHO par 100 centimètres cubes, la quantité d'acide salicylique pour saturer sera égale à 0,726 gr. environ. Nous nous trouvons donc toujours en présence d'un excès alcali pour les doses d'acide salicylique administrées. Cet acide ne saurait donc agir comme antiseptique dans l'organisme, ce qui justifie les conclusions d'un travail de MM. Feser et Friedberger, professeurs à l'Ecole vétérinaire centrale de Munich.

En résumé, il résulte des considérations exposées, que l'action de l'acide salicylique sur l'organisme est très complexe, que ses transformations sont nombreuses, et qu'il ne faut en user qu'avec la plus grande prudence. Les accidents graves qu'il peut provoquer, la dénutrition qu'il produit, font de ce corps un des agents les plus sujets à caution au point de vue thérapeutique. L'inconstance de son action (Wolffberg nie son action antipyrétique, Schüller a contesté son efficacité dans la diphthérie, il en est de même d'Hénoch), les troubles pouvant résulter de ses impuretés, son action sur les ferments digestifs, sur les albuminoïdes, sur le protoplasma et sur le sang, sont autant de raisons pour abandonner l'emploi de ce corps comme médicament interne. Nous avons voulu expérimenter sur nous-même l'acide salicylique pour examiner les produits éliminés par l'urine ; nous avons été obligé, le deuxième jour, de cesser l'absorption de ce médicament, en raison des troubles que nous éprouvions ; lourdeur de tête, éblouissements ; avec cela une dépression générale, et nous ne pouvions fixer notre attention sur aucun objet. Même après la suspension du médicament, nous éprouvions cette dépression, et nous avons été obligé d'abandonner pendant deux ou trois jours tout travail intellectuel. La dose d'acide salicylique que nous avons essayé de prendre était de 1 gramme que nous avons absorbé en trois fois.

Enfin rappelons que quelques industriels, dans un but que nous n'avons pas à apprécier ici, ont même cherché, sous prétexte d'asepsie, à introduire l'usage du salicylate de bismuth dans les soins de la toilette journalière, en préconisant l'emploi des vêtements et du linge de corps imprégnés du trop fameux salicylate. Il est vrai de dire que le public sensé est généralement resté sourd

à ces exhortations, et n'a montré que peu d'empressement à revêtir cette moderne tunique de Nessus. Mais si l'on aperçoit guère les avantages du linge bisnuthio-salicylé, ses inconvénients, au contraire, sautent aux yeux. Qu'une personne habituée à être ainsi vêtue se plonge pour quelques instants dans un bain sulfureux, quels ne seront pas son étonnement et sa colère d'en sortir le corps absolument noir.

Nous avons vu par l'exposé précédent que les expériences faites sur l'élimination du salicylate de soude chez l'homme sain avaient donné des résultats contradictoires. Car il s'agit de s'entendre sur la valeur du mot diurétique ; si on applique cette propriété aux agents qui augmentent la quantité en volume d'urine émise en un temps déterminé, l'acide salicylique serait ou diurétique suivant M. Robin, mais si au contraire on n'a en vue que la proportion de matières solides indépendamment du volume le médicament ne serait plus diurétique. en se plaçant au point de vue de M. Robin, mais jouirait de cette propriété d'après les recherches de M. Bouchard. Quoiqu'il en soit, nous avons pensé qu'il serait intéressant de se rendre compte : 1° de la quantité d'urine émise ; 2° de l'augmentation de l'acide urique ; 3° de la proportion d'azote total et d'urée éliminés en 24 heures d'abord à la suite d'un accès d'influenza, et dans l'état de santé. Les essais ont été faits sur nous-mêmes, pour cela nous nous sommes soumis à un régime très simple. Il consistait en absorption le matin de 250 centimètres cubes de café au lait avec 50 grammes de pain ; midi, 200 grammes de viande, pain, un plat de légumes composé surtout de féculents, la saison ne nous ayant pas permis d'user de légumes verts, dessert sans fromage. Comme boisson, du vin, et une tasse de café ; le soir, 250 centimètres cubes de café au lait ou un potage au lait du même volume, pas de boisson entre les repas.

Voici les résultats auxquels nous sommes arrivé :

Urine du 15 janvier 1899.

A la suite d'une atteinte d'influenza qui avait duré plusieurs jours (8 jours environ), l'état général était bon mais un peu de fatigue, pas de salicylate pendant ces trois jours. Urine claire jaune pâle fortement dichroïque.

		Pour 1000
Quantité émise en 24 heures	1050 cc.	»
Densité	1022 »	»
Urée	19 gr. 150	18 gr. 286
Acide urique	0 » 9361	0 » 8915
Azote total	13 » 3	12 » 85
Azote de l'urée	9 » 11	8 » 676

$$\text{Rapport de l'azote total à l'urée} = \frac{100}{68,40}^{(1)} . \quad \frac{\text{Acide urique}}{\text{urée}} = \frac{1}{20,5} .$$

Urine du 16 janvier.

Même aspect que la précédente.

(1) Nous ne considérons pas ce rapport comme caractéristique de l'intensité des phénomènes d'oxydation intra-organique ce qui serait absolument faux. L'urée comme nous le montrerons plus loin pouvant très bien se produire par hydratation et en l'absence d'oxygène.

		Pour 1000
Quantité émise en 24 heures	1110 cc.	»
Densité	1022 »	»
Urée	18 gr. 92	17 gr. 04
Acide urique	0 » 780	0 » 7053
Azote total	12 » 89	11 » 61
Azote de l'urée.	9 » 02	8 » 109

$$\text{Rapport } \frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{70,12} \quad \frac{\text{Acide urique}}{\text{urée}} = \frac{1}{25,54}.$$

Urine du 17 janvier.

Même aspect que la précédente.

		Pour 1000
Quantité émise en 24 heures	750 cc.	»
Densité	1029	»
Urée	15 gr.	20 gr.
Acide urique	0 » 529	0 » 7053
Azote total	10 » 10	13 » 46
Azote de l'urée.	6 » 99	9 » 32

$$\text{Rapport } \frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{68,21} \quad \frac{\text{Acide urique}}{\text{urée}} = \frac{1}{28,35}.$$

L'urée a été dosée au moyen de l'urromètre de M. le Dr Quinquand et avec la liqueur d'hypobromite à 3 centimètres cubes % de brome pour 100 centimètres cubes de lessive de soude à 1,32, l'acide urique par la méthode de Salkowski et Ludwig, enfin l'azote total au Kjeddahl, mais en prenant la précaution d'additionner la liqueur de sulfure de sodium pour dégager tout le gaz. Il ressort de ces résultats un premier enseignement, c'est que la quantité d'urine émise dans les mêmes conditions d'alimentation peut varier rapidement d'un jour à l'autre, que, malgré cela, le rapport de l'acide urique à l'urée est à peu près constant ainsi que celui de l'azote total à l'azote de l'urée, enfin que la proportion de l'urée, de l'acide urique et de l'azote total excrétés ne sont pas toujours en raison directe de la quantité d'urine émise.

Urine du 18 janvier.

Absorption de 4 grammes de salicylate de soude dans 125 grammes de jus-lep : La miction du matin est claire, celle de l'après-midi est trouble, mais le trouble disparaît quand on ajoute immédiatement l'urine trouble avec celle qui est déjà excrétée. — L'urine totale est claire, jaune dichroïde, et il se forme peu à peu un léger dépôt de mucus.

		Pour 1000
Quantité émise en 24 heures	700 cc.	»
Densité	1029	»
Urée	11 gr. 725	16 gr. 31
Acide urique.	0 » 725	1 » 0718
Azote urée	5 » 58	7 » 44
Azote total	9 » 08	12 » 107

$$\text{Rapport } \frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{61,57} = \frac{\text{Acide urique}}{\text{urée}} = \frac{1}{16,17}.$$

Urine du 19 janvier.

4 grammes salicylate, miction de l'après-midi plus trouble que la veille, état général un peu fiévreux, un peu de lassitude, pas de bourdonnements d'oreilles.

		Pour 1000
Quantité émise en 24 heures	920 cc.	»
Densité	1029	»
Urée	12 gr. 98	14 gr. 109
Acide urique	1 » 34	1 » 456
Azote urée	6 » 05	6 » 570
Azote total	11 » 60	12 » 609

$$\text{Rapport } \frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{52,14} = \frac{\text{Acide urique}}{\text{urée}} = \frac{1}{9,68}.$$

Urine du 20 janvier.

4 grammes de salicylate, miction claire, état nerveux considérable, mal de tête, vive altération, lassitude, incapable de travailler. Cet état neurasthénique s'est fait encore sentir le lendemain et a disparu au bout de deux jours.

		Pour 1000
Quantité émise en 24 heures	950 cc.	»
Densité	1030	»
Urée	12 gr. 56	13 gr. 222
Acide urique.	1 » 346	1 » 417
Azote urée	5 » 86	6 » 168
Azote total	11 » 66	11 » 271

$$\text{Rapport } \frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{50,25} = \frac{\text{Acide urique}}{\text{urée}} = \frac{1}{9,20}.$$

Les conclusions à tirer de ces chiffres sont les suivantes : 1° il y a d'abord diminution de la quantité d'urine émise. — 2° Le rapport de l'azote total à l'azote urée s'éloigne de plus en plus de l'unité ; le rapport acide urique tend à s'en rapprocher. — 3° La proportion d'urée diminue le premier jour, mais cette diminution ne semble pas s'accentuer si on tient compte de la quantité d'urine émise. — 4° Cette dernière augmente après une forte diminution le premier jour.

Nous avons dû cesser l'absorption du salicylate après le troisième jour en raison des troubles que nous éprouvions. Nous nous sommes adressé à ce sel et non à l'acide pur, croyant pouvoir continuer nos recherches pendant un laps de temps beaucoup plus long et espérant qu'il serait moins dangereux que l'acide salicylique. Nous avons voulu en effet expérimenter sur nous-même ce dernier à l'état libre ; nous n'avons pu le faire ainsi que nous l'avons déjà dit.

Comparons les chiffres obtenus après absorption du salicylate avec ceux qui ont été trouvés avant son absorption.

	Avant salicylate	Après salicylate	Différence
Quantité émise.	2910 cc.	2570 cc.	— 340 cc.
Urée	53 gr. 07	37 gr. 265	— 15 gr. 805
Azote urée	25 » 12	17 » 49	— 9 » 63
Azote total	36 » 29	30 » 50	— 5 » 79
Acide urique	2 » 2451	3 » 405	+ 1 » 1599

$$\begin{aligned} \text{Rapport. } \frac{\text{Az. T}}{\text{Az. U}} &= \frac{300}{206,82} = \frac{300}{163,96} = \frac{300}{42,86} \\ \text{Rapport. } \frac{\text{Acide urique}}{\text{urée}} &= \frac{3}{73,39} = \frac{3}{35,05} = \frac{3}{39,34} \end{aligned}$$

	Moyenne		
Quantité émise.	970 cc.	856 cc.	— 141 cc.
Urée	17 gr. 69	12 gr. 1421	— 5 gr. 4479
Azote urée	8 » 33	5 » 83	— 2 » 54
Azote total	12 » 09	10 » 19	— 1 » 90
Acide urique	0 » 745	1 » 135	+ 0 » 390

$$\begin{aligned} \frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} &= \frac{100}{69,23} = \frac{100}{57,21} = \frac{100}{12,01} \\ \frac{\text{Azote urique}}{\text{urée}} &= \frac{1}{23,74} = \frac{1}{10,69} = \frac{1}{13,05} \\ \text{Azote total moins azote urée} - \text{urique} &= 3,486 = 4,004. \end{aligned}$$

D'après les données ci-dessus, on constate que le salicylate diminue pour le même laps de temps, la quantité d'urine émise. Comparativement à celle excrétée avant l'absorption du médicament ainsi que l'urée et l'azote total. L'acide urique a augmenté, le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total a diminué, de même que celui de l'urée à l'acide urique.

Environ un mois après nous avons refait les mêmes essais en ayant suivi pendant tout ce laps de temps le même régime indiqué ci-dessus. Les analyses suivantes ont porté sur un plus grand nombre d'éléments que les précédentes, voici les chiffres obtenus ⁽¹⁾ :

Urine du 25 au 26 février, 24 heures.

		Pour 1000
Quantité émise.	1065 cc.	»
Réaction	Acide	»
Densité	1030 + 10° C.	»
Acidité à la phtaléine calculée en acide oxalique	2,864	2,689
Urée	22,36	20,995
Azote total	11,07	10,394
Azote de l'urée	10,43	9,795
Acide urique	0,585	0,5492
Chlorures calculés en NaCl	9,49	8,910
Acide phosphorique (PhO ³)	4,568	4,288
Acide sulfurique	2,98	2,798
Extrait	64,93	60,96
Cendres	22,47	21,089
Matières organiques	42,46	39,84

$$\frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{70,24} \quad \frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}} = \frac{1}{38,22}$$

(1) Nous ne donnons ici que les résultats de deux analyses d'urine, au lieu de trois. L'une d'elle, la première, celle de l'urine du 24 au 25 février ayant été égarée.

Urine jaune limpide, toujours à fluorescence très marquée, odeur normale, pas de sucre ni albumine.

Urine du 26 au 27 février.

Mêmes caractères que la précédente, pas de sucre ni albumine.

		Pour 1000
Quantité émise	910 cc.	»
Réaction	Acide	»
Densité	1029 + 42° C.	»
Acidité à la phtaléine	1,891	2,078
Urée	24,24	26,635
Azote total	11,90	13,076
Azote urée	11,32	12,512
Acide urique	0,546	0,60
Chlorures	9,19	10,09
Acide phosphorique	4,58	5,033
Acide sulfurique	1,971 en SO ³	2,161
Extrait	50,23	55,19
Cendres	16,10	17,639
Matières organiques	34,13	37,50

$$\frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{95,12} \quad \frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}} = \frac{1}{44,21}$$

Les nombres trouvés pour ces deux analyses montrent que l'organisme fonctionne d'une façon normale. Cependant il est à remarquer, qu'ici comme dans les analyses précédentes la quantité d'urine émise ne dépasse pas 1 000 à 1 100, elle est plutôt inférieure. La proportion des chlorures est un peu faible, mais les phosphates atteignent le maximum ; il en est de même des sulfates, cela n'indique pas une désassimilation puisque les rapports des quantités d'azote sont normaux. De plus, il y a un fait à remarquer, c'est que bien que la quantité émise soit inférieure en volume aux moyennes généralement indiquées, les proportions de matériaux qui y sont contenues sont normales. Si nous comparons ces analyses avec celles données plus haut, nous voyons que la quantité d'urine excrétée est la même lorsqu'on a soin de prendre moyenne de plusieurs jours. On risquerait de commettre une grave erreur si on s'en rapportait pour l'étude comparative de l'urine d'un individu aux seuls résultats fournis par l'analyse du jour précédent immédiatement celui où l'on a commencé à expérimenter.

Urine du 27 au 28 février.

4 grammes de salicylate de sodium pris comme il a été dit plus haut. L'urine du matin est restée claire et limpide, celle émise dans l'après-midi et le soir ayant été recueillie à part s'est fortement troublée. Au bout d'une heure il s'est formé un abondant dépôt d'urate briqueté. Ce dépôt a été recueilli, il était complètement soluble dans l'eau bouillante et reprécipitable par refroidissement. La quantité d'acide urique qu'il contenait s'élevait à 0,192 gr.

		Pour 1000
Quantité émise.	740 cc.	»
Réaction	très-acide	»
Densité	1030 à + 17° C.	»
Acidité à la phtaléine	3,263	4,274
Urée	16,40	— 22,46
Acide urique	0,717 + 0,192 = 0,909	1,221
Azote total	8,29	11,081
Azote de l'urée	7,65	10,337
Chlorures.	5,01	6,770
Acide phosphorique	3,604	4,870
Acide sulfurique	2,188	2,946
Extrait	45,658	61,79
Cendres	13,61	15,66
Matières organiques	32,048	43,29
$\frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{92,278} \quad \frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}} = \frac{1}{18,44}$		

Urine du 28 février au 1^{er} mars.

4 grammes de salicylate. Dépôt dans les mêmes conditions que ci-dessus, mais plus abondant. Lassitude, faiblesse dans les jambes, fièvre, altération très grande que j'ai évité d'apaiser pour ne pas troubler les résultats, pas de bourdonnement d'oreille, inapplication au travail. Poids de l'acide urique du dépôt 0,497 gr.

		Pour 1000
Quantité émise.	1122 cc.	»
Réaction	très-acide	»
Densité à + 17° C.	1020	»
Acidité à la phtaléine	5,4135	4,824
Urée	22,07	19,67
Azote total	14,72	13,030
Azote urée	10,34	9,215
Acide urique	0,818 + 0,197 = 1,015	= 0,9004
Chlorures.	5,022	4,475
Acide phosphorique	5,12	4,563
Acide sulfurique	2,010	1,791
Extrait	57,78	51,586
Cendres	13,35	11,900
Matières organiques	44,43	39,77
$\frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{70,24} \quad \frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}} = \frac{1}{24,85}$		

Le charbon des cendres était très boursofflé et difficile à brûler. Je ferai remarquer en passant que pour doser l'acide urique par le procédé Ludwig-Salkowski, il faut opérer très vite car il y a une réduction rapide de l'argent. Il n'est guère possible de doser l'acide urique par la méthode de Hayercraft dans une urine d'un individu ayant pris du salicylate à cause de cette réduction qui donnerait un chiffre trop fort d'acide urique.

Urine du 1^{er} au 2 mars.

4 grammes de salicylate. Urine restée absolument claire, pas de dépôt, un peu moins de dépression et de lassitude que la veille, état moins fiévreux,

même inapplication au travail, moins d'altération. Tête lourde, pas de bourdonnement d'oreille.

		Pour 1000
Quantité émise.	920 cc.	»
Densité	1030 à + 15° C.	»
Réaction	très-acide	»
Acidité à la phtaléine	6,028	= 6,545
Urée	13,008	= 14,130
Azote total	11,55	= 12,554
Azote urée	6,01	= 6,532
Acide urique	0,804	= 0,8739
Chlorures.	9,38	= 10,195
Acide phosphorique	4,036	= 4,393
Acide sulfurique	2,397	= 2,605
Extrait.	69,18	= 75,19
Cendres	16,92	= 18,39
Matières organiques	52,26	= 56,80

$$\frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{100}{52,03} \quad \frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}} = \frac{1}{16,15}$$

L'examen des résultats ci-dessus montre que sous l'influence du salicylate dans l'état de pleine santé il y a : 1° Diminution d'emblée de la quantité d'urine émise, ce qui indique une action spéciale sur les reins, cette diminution ne se maintient pas, elle est suivie d'une augmentation. 2° Diminution de l'urée. 3° Augmentation de l'acide urique. 4° Diminution des phosphates, puis augmentation. 5° Peu de variation dans la proportion des sulfates. 6° Augmentation progressive de l'extrait et des matières organiques, enfin une augmentation des cendres le troisième jour.

Si nous comparons les sommes des matériaux excrétés pendant les deux jours témoins et les deux premiers jours où nous avons pris du salicylate nous obtenons le tableau suivant :

	Total pour les 2 jours sans salicylate	Total pour les 2 premiers jours avec salicylate	Différence
Quantité émise.	1975 cc.	1862 cc.	— 113
Urée	46,60	38,47	— 8,13
Azote total	22,97	23,01	+ 0,04
Azote de l'urée	21,75	19,99	— 3,76
Acide urique	1,131	18,99	+ 0,768
Chlorures	18,68	10,032	— 8,648
Acide phosphorique	9,148	8,724	— 0,424
Acide sulfurique	4,951	4,198	— 0,753
Extrait	115,15	103,438	— 11,712
Cendres	38,57	26,96	— 11,61
Matières organiques.	76,58	76,478	— 0,102
Acidité	4,755	8,676	+ 3,921

$$\frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} = \frac{200}{189,33} \quad \frac{200}{162,52} \quad \frac{200}{26,81}$$

$$\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}} = \frac{2}{82,43} \quad \frac{2}{40,29} \quad \frac{2}{42,14}$$

De la comparaison de ces deux tableaux on peut conclure que les variations n'ont porté d'une façon appréciable que sur l'urée, l'acide urique, les matières extractives, les chlorures, les cendres et l'acidité. Il y a une très légère augmentation de l'azote total. L'acide urique et l'acidité sont les seuls éléments

qui ont subi une augmentation importante. Enfin il y a diminution très sensible des rapports, azote total à azote urée et acide urique à urée, ce dernier a diminué de moitié.

Nous aurons comme moyenne les nombres suivants :

	Deux jours sans salicylate	Deux jours avec salicylates	Différence
Quantité émise.	987 cc. 5	931 cc.	— 56 cc. 5
Urée	23 » 30	19 » 235	— 4 » 065
Azote total	11 » 485	11 » 501	+ 0 » 020
Acide urée	10 » 875	8 » 995	— 1 » 880
Acide urique	0 » 5655	0 » 9495	+ 0 » 3840
Chlorures	9 » 34	5 » 016	— 4 » 324
Acide phosphorique	4 » 574	4 » 362	— 0 » 212
Acide sulfurique	2 » 4755	2 » 099	— 0 » 3765
Extrait	57 » 575	51 » 719	— 5 » 856
Cendres	19 » 285	13 » 46	— 5 » 825
Matières organiques	38 » 29	38 » 239	— 0 » 051
Acidité	2 » 3775	4 » 338	+ 1 » 9505

$$\begin{aligned} \frac{\text{Azote total}}{\text{Azote urée}} &= \frac{100}{94,665} = \frac{100}{81,26} = \frac{100}{13,405} \\ \frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}} &= \frac{1}{41,215} = \frac{1}{20,145} = \frac{1}{21,070} \end{aligned}$$

On peut dire en somme que l'action du salicylate n'a pas modifié d'une manière sensible les matériaux excrétés avec l'urine, à part l'urée et l'acide urique, c'est-à-dire les éléments azotés dont le rapport peut nous donner une idée de l'intensité de la décomposition des matières albuminoïdes. Il est vrai de dire cependant que Salkowski ne considère pas ce rapport comme important ; car d'après lui il subit des variations trop nombreuses, dépendant de conditions physiologiques encore indéterminées. Du reste, si nous examinons les chiffres donnés pour le troisième jour nous voyons que c'est alors seulement que des variations remarquables se produisent comparativement aux deux jours précédents et à ceux où l'on n'a pas pris de salicylate. En effet, l'urée a fortement diminué tandis que l'acide urique est resté à un taux élevé, les chlorures ont augmenté pour reprendre la même valeur qu'avant l'absorption de salicylate. Les matières extractives ont considérablement augmenté ainsi que les cendres et l'acidité. Le rapport azote total à azote urée est tombé très bas

$\frac{100}{52,03}$; il est un peu inférieur au $\frac{3}{5}$ du rapport normal $\left(\frac{100}{96}\right)$ en moyenne)

et les matières organiques se sont accrues, la différence qui reste, déduction faite de l'urée et de l'acide urique, est presque égale à la totalité des matières extractives ; si l'on retranche de l'azote total celui de l'urée et de l'acide urique on voit que les matières extractives contiennent 5,269 gr. d'azote dont une forte proportion se trouve à l'état de salicylglycocolle. Faisons remarquer que nous n'avons pas trouvé d'indican en quantité appréciable et que la recherche de la tyrosine n'a donné que des traces d'un produit que nous n'avons pu identifier avec ce corps.

Nous pouvons conclure des résultats donnés par les analyses ci-dessus et par les phénomènes observés sur nous-même que l'action de l'acide salicylique et du salicylate de soude dépend de l'idiosyncrasie de chacun, mais que dans tous les cas ces corps doivent être considérés comme des agents de débilitation rapide dont l'emploi peut être dangereux.

Si nous nous sommes étendu longuement sur l'acide salicylique, c'est pour montrer à quels accidents fâcheux peut conduire l'usage du salicylate de bis-

mith. L'instabilité de ce corps, la variabilité de sa composition en font un agent très infidèle. La facilité avec laquelle il se décompose n'a échappé à personne, et Vulpian, qui a fait des recherches cliniques sur l'emploi du salicylate de bismuth, a constaté que ce corps n'était pas toujours semblable à lui-même, qu'il contenait toujours de l'acide salicylique, et que même un salicylate préparé avec tout le soin possible par Silva pour les recherches qu'il avait entreprises, contenait de l'acide salicylique; ce produit était devenu plus acide au bout de quelque temps, et s'était coloré. Ce médecin a même admis que le salicylate de bismuth n'agissait que par l'acide salicylique libre qu'il contenait. Les effets qu'il a constatés ne sont pas à l'avantage de ce médicament. Chez quelques-uns de ses malades, il a vu se produire d'abondantes épistaxis ou des hémorrhagies intestinales: d'autres médecins ont fait la même constatation, et ont considéré cette médication comme déterminant une tendance aux hémorrhagies. D'autres malades ont présenté de la dyspepsie, quelques-uns des troubles de l'ouïe, que pourtant il ne considère pas comme dûs au salicylate. Quant à la diarrhée, elle avait diminué, mais était, dans certains cas, suivie d'une constipation complète.

Si, dans ce cas, comme ce clinicien le fait justement remarquer, l'efficacité du salicylate de bismuth a paru réelle, il peut avoir agi comme plusieurs autres composés du bismuth. Ayant fait préparer par M. Laffon, interne en pharmacie de son service, un composé assez mal défini, qui devait être du silicate de bismuth, il a vu des diarrhées rebelles arrêtées par ce produit. De ces observations, il semble résulter que l'action du salicylate de bismuth est au moins problématique.

Non seulement le salicylate de bismuth est instable en présence des dissolvants et des alcalis, comme nous l'avons indiqué plus haut, mais encore il est décomposé par les carbonates alcalino-terreux. Du carbonate de magnésie absolument pur, délayé avec du salicylate de bismuth, donne naissance à du salicylate de magnésie, et cela avec le salicylate le plus pur. On peut même enlever, par ce moyen, tout l'acide salicylique du salicylate, ce qui démontre d'une manière irréfutable que le prétendu salicylate n'est qu'un mélange équimoléculaire d'acide salicylique et d'oxyde de bismuth. L'instabilité de la combinaison de ces deux corps fait qu'au contact de l'eau, il y a dédoublement total et séparation immédiate des deux éléments. Ces faits vont nous éclairer sur les transformations que subira le salicylate de bismuth dans l'économie.

Admettons qu'il existe dans le mélange que l'on appelle salicylate de bismuth une partie du sel qui ne soit pas dissociée, à son arrivée dans l'estomac, l'acide chlorhydrique du suc gastrique réagit sur lui, donne du chlorure de bismuth, un salicylate très fortement basique, et de l'acide salicylique est mis en liberté. Une portion de l'acide réagit sur les ferments de l'estomac qu'il neutralise en partie, et l'autre portion est absorbée directement, ou passe dans l'intestin avec le sel basique. Au sortir de l'estomac, les alcalis de la bile et du suc pancréatique achèvent la décomposition du salicylate et neutralisent l'acide libre. Il ne pénètre donc dans l'intestin grêle qu'une quantité très faible, ou même pas du tout d'acide salicylique à l'état de salicylate de bismuth. Il n'y a donc que de l'oxyde ou d'autres combinaisons bismuthiques qui arrivent dans cette partie du tube digestif. Quant à l'acide salicylique, comme il est transformé en majeure partie en salicylate alcalin, il ne possède plus d'action antiseptique.

On vante beaucoup les propriétés antiseptiques du salicylate de bismuth; or, la majeure partie des salicylates que j'ai eu à examiner, contenaient des proportions d'acide salicylique très faibles; il n'y a qu'à voir les analyses publiées plus haut, qui représentent les types les plus répandus, environ 60 °; cette quantité ne saurait rendre compte des propriétés qu'on a bien voulu attribuer au salicylate. En outre, ils contiennent une forte proportion de sous-

nitrate, et rien ne prouve que ce sel n'agisse pas aussi efficacement que celui auquel il est mélangé. Du reste, une comparaison s'impose entre le sous-nitrate et le salicylate.

Après avoir exalté les propriétés du sous-nitrate de bismuth, ou lui a attribué des accidents survenus à la suite de son ingestion ou de son application, il n'y a rien là qui puisse étonner. Tous les composés minéraux, quels qu'ils soient, même ceux que l'on rencontre dans l'organisme, ont, à de certaines doses, une action nuisible sur l'économie. Pourquoi donc refuser au bismuth une action que d'autres possèdent ? Pourquoi voudrait-on qu'il fût administré à des doses considérables journalières et pendant longtemps, sans occasionner quelques accidents ? Et puis, il faudrait savoir dans quelles conditions ce médicament a été administré. M. le Professeur Bouis a souvent appelé notre attention sur le danger que présentait l'absorption du bismuth sous n'importe quel état qu'il fût, lorsqu'il pouvait rencontrer dans l'organisme des tartrates et des citrates alcalins, après l'ingestion de vin, de raisins et de certains fruits. Il est peu de médecins qui se rendent compte de ce fait et qui le connaissent ; en outre, on ne tient pas assez compte des impuretés que ce métal peut contenir. Nous nous rappelons un fait dont nous avons été témoin : il s'agissait d'un sous-nitrate de bismuth saisi dans une pharmacie par les inspecteurs de pharmacie. Leur attention avait été attirée parce que ce sel, traité par l'acide chlorhydrique, donnait une coloration rouge. L'examen plus approfondi démontra que ce corps n'était pas autre chose que du sélénium. Mis en éveil par cette constatation, ils procédèrent à l'analyse d'un grand nombre de sous-nitrates, et plusieurs d'entre eux contenaient de ce métalloïde.

D'après Dragendorff, le sous-nitrate de bismuth ne provoque d'accidents que lorsqu'il est impur, et ce chimiste fait remarquer, avec juste raison, que les préparations de bismuth renferment fréquemment du plomb et aussi du tellure, depuis qu'en Europe on emploie le bismuth d'Amérique ; et il se demande si les suites fâcheuses que l'on a constatées après l'emploi de préparations de bismuth doivent être attribuées au sel de bismuth, ou bien, au contraire, au plomb et à l'arsenic qu'il contenait. Du reste, les sous-nitrates de bismuth mal préparés sont souvent acides, et contiennent, par conséquent, de l'azotate acide, qui peut avoir une action toxique en raison de son acidité.

Quoiqu'il en soit, ces inconvénients, qui sont imputables en majeure partie au métal, doivent se reproduire aussi bien avec le salicylate qu'avec le sous-nitrate, et ce qui est vrai pour l'un doit l'être pour l'autre ; et les sous-sels étrangers tels que les sous-chlorures, sous-sulfates dont M. Gênevoix a signalé l'existence dans les sous-nitrates, et provenant de l'emploi d'eau contenant des chlorures et des sulfates doivent se retrouver également dans le salicylate.

Quant à la stabilité du sous-nitrate de bismuth, elle est plus grande que celle du salicylate, car, comme l'a démontré M. Ditte, la réaction de l'eau sur le sous-nitrate de bismuth cristallisé de formule $\text{AzO}^*\text{BiOH}^*\text{PO}$ atteint une limite, il se forme le corps 2BiOAzO^3 qui n'est plus décomposable par l'eau ; du reste, à froid la décomposition est faible, et il faut opérer au moins à 100° , pour pouvoir déterminer d'une façon exacte la quantité d'acide mise en liberté par l'action de l'eau. On voit que nous sommes loin de la décomposition éprouvée par le salicylate et qui est complète ; les autres dissolvants, alcool, éther, glycérine, sont sans action sensible sur le sous-nitrate, et l'eau sucrée n'augmente pas sa tendance à la décomposition.

Au point de vue physiologique, le sous-nitrate de bismuth augmente, d'après Poehl, le nombre des leucocytes, il agit, suivant Thomson, comme vaso-dilatateur, de là son action tonique. Dans l'estomac, il exerce une action antiacide, et dans l'intestin il sature les gaz sulfurés qui s'y trouvent accumulés. Par suite de l'action de l'hydrogène sulfuré, il donne de l'acide azotique auquel on a attribué une action astringente et antiseptique. Le sous-ni-

trate de bismuth ne paraît pas devoir être absorbé par la surface gastro-intestinale ; dans l'estomac seul cette action peut se produire par suite de l'acidité du suc gastrique ; il passe donc presque en entier dans l'intestin où il joue le rôle que nous avons indiqué, il a une action marquée sur les plaies, Kocher de Berne l'a beaucoup employé ; le professeur Gosselin l'a expérimenté, ainsi que d'autres chirurgiens. En poudre sèche, il agit comme hémostatique et siccatif puissant sur les plaies fraîches. M. Marc Sée préconise l'emploi du sous-nitrate de bismuth comme préservatif de l'érysipèle. Suivant le même chirurgien, il serait utile pour parfaire l'hématose avant la réunion de la plaie ; insufflé en couche très mince, il ne s'oppose pas à la réunion immédiate. MM. Bardeleben et Barette se sont très bien trouvés de l'emploi du bismuth dans les brûlures étendues.

L'action du sous-nitrate de bismuth sur les matières albuminoïdes a été étudiée par MM. Villejean et Dalché. D'après ces auteurs, ce corps contracte avec les albuminoïdes une combinaison soluble non seulement dans les alcalis et les acides organiques, mais encore dans un excès d'albumine. De ce fait, il résulte que le sous-nitrate de bismuth peut être absorbé à l'état de combinaison albumineuse, et avoir, non seulement une action locale, mais aussi une action générale. Cela est si vrai que le bismuth ingéré s'élimine par la bile, l'urine, la salive, et qu'il a même été retrouvé dans le lait par Lœwald. D'après Schultz, le sous-nitrate de bismuth devrait ses propriétés thérapeutiques à une réaction curative sur les tissus malades ; cette opinion n'a rien qui puisse nous étonner, si nous nous reportons aux recherches de MM. Villejean et Dalché sur l'action de ce sel sur les albuminoïdes qu'il peut solubiliser et modifier. Outre cela, on sait que le sous-nitrate de bismuth est facilement réduit par le glucose, et que, par conséquent, il cède, en présence des alcalis, tout son oxygène pour oxyder le glucose. Pourquoi dans l'organisme n'agirait-il pas en raison de cette propriété, pourquoi n'agirait-il pas comme agent d'oxydation ? Certes, il y a là un point à éclaircir, et qui permettrait de rendre compte de son action tonique.

Quant aux propriétés antiseptiques du sous-nitrate de bismuth, elles ne le cèdent en rien au salicylate. Elles ont sur ce dernier l'avantage de ne pas agir sur les ferments supérieurs (levûre) dont l'acide salicylique diminue l'activité. Les travaux de MM. Gayon, Dupetit et Dubourg, ont mis en évidence d'une manière irréfutable l'action du sous-nitrate de bismuth sur les fermentations secondaires qui se produisent au sein des moûts sucrés. Dans les expériences entreprises par ces chimistes, l'action antiseptique s'est toujours manifestée par la conservation de la pureté de la levûre, et par la régularité dans la marche de la fermentation. La dose employée était de 0,10 gr. par litre de liquide sucré. Ces recherches démontrent que le sous-nitrate de bismuth peut donc agir sur l'estomac, non seulement comme antiacide, mais comme empêchant le développement des ferments secondaires qui nuisent à l'action de la pepsine, et, en outre, il n'a pas, comme le salicylate, l'inconvénient de neutraliser les ferments figurés, tels que ceux qui existent au sein du suc gastrique, et dont l'action est indispensable à l'acte de la digestion.

Dans l'intestin, l'action antiseptique du sous-nitrate de bismuth est due surtout à la mise en liberté de l'acide nitrique par l'hydrogène sulfuré qui existe toujours dans cette partie du tube digestif, ce qui n'est certes pas sans inconvénients. Nous n'avons pas à faire, à ce point de vue, l'histoire de l'acide azotique. Il agit par sa fonction acide, et en vertu de sa constitution propre. C'est un oxydant énergique, et une trace de cet acide arrête dans une solution organique l'évolution d'un grand nombre de microbes et en hâte la destruction ; un demi-volume % suffit non seulement à stériliser une urine chargée de bactéries, mais à la rendre incapable de fertiliser une urine stérile ; nous sommes donc loin de l'action de l'acide salicylique qui, à dose massive, ne peut stéri-

liser complètement un liquide envahi par les bactéries qui continuent leur travail destructeur.

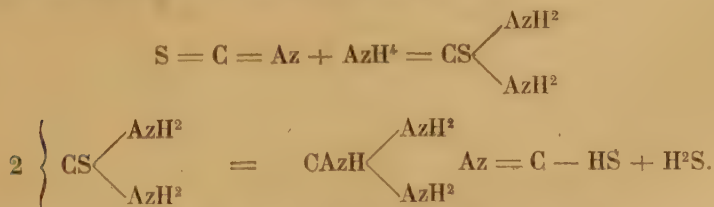
Acide salicylique et Diathèse urique.

L'étude comparative des résultats donnés par l'analyse des urines excrétées soit pendant la période de convalescence durant laquelle nous éliminons une forte proportion d'acide urique, soit pendant l'état de santé, montre qu'en somme, il y a bien augmentation d'acide urique et d'azote, total et diminution d'urée. En outre, la seconde série d'analyses fait voir que la moyenne des éléments excrétés est à peu près la même pour une période de 24 heures, après comme avant l'absorption du salicylate, sauf pour les composés azotés. L'action de l'acide salicylique semble donc se porter surtout sur ces corps et par conséquent sur les albuminoïdes dont ces derniers dérivent.

Comment expliquer ce phénomène, en vertu de quel processus chimique ou physique cet acide agit-il sur les combinaisons azotées.

Nous avons déjà dit, plus haut, quelques mots à ce sujet, mais nous n'avons pas cru devoir entrer dans de trop longues explications, nous réservant de revenir sur la question, car, peut-être les faits que nous allons exposer permettront-ils de se faire une idée plus exacte de la production de l'acide urique au sein de l'organisme.

Deux théories ont été émises pour expliquer le dédoublement des matières albuminoïdes dans l'économie animale. D'après l'une, ce dédoublement se produirait par hydratation. Les différentes recherches faites, à ce sujet, semblent en parfaite concordance avec elle. L'autre théorie admet que c'est par oxydation que les combinaisons azotées se décomposeraient. Elle s'appuierait sur ce fait que l'on a obtenu de l'urée en oxydant l'albumine. Béchamp, en effet, serait parvenu, en traitant les albuminoïdes par le permanganate de potasse, à les transformer en urée. Cependant, Stöedler, Neubauer, Tappeiner et Loew ont contesté ces résultats. D'après ce dernier, l'urée se décompose à chaud par le permanganate et cette action a lieu même à froid, mais elle est lente; en conséquence, on ne peut obtenir de l'urée en présence de ce réactif. Toutefois Ritter a confirmé les résultats de Béchamp. Plus tard, Lossen a prétendu que c'était de la guanidine et non de l'urée que le chimiste français avait isolé. Or, nous avouons franchement que la réfutation de Lossen est spécieuse et ne réfute rien; mais il fallait réduire à néant la découverte de Béchamp, et on ne reculait devant aucun moyen pour cela. La guanidine, en effet, est la carbodiamide-imide ou l'amidine de l'urée, c'est-à-dire de l'urée dans laquelle l'oxygène est remplacé par le groupe imide AzH ; de plus, ce corps s'obtient facilement au moyen du sulfocyanure d'ammonium qu'on chauffe à 180, 190° avec production intermédiaire de thiourée.



Il peut encore se préparer par l'action du gaz ammoniacque sur l'iodeure de cyanogène, et en chauffant à 100° du cyanamide avec du sel ammoniac en solution alcoolique. En outre, le biuret, sous l'influence de l'acide chlorhydrique

gazeux à chaud, donne de la guanidine. On voit donc, par ces réactions, quelles relations étroites il y a entre la guanidine et l'urée ; et par conséquent Béchamp a bien pu obtenir de l'urée par oxydation des albuminoïdes, et si M. Lossen a constaté la formation de la guanidine, il ne peut se baser sur ce fait pour réfuter M. Béchamp, d'autant plus que la guanidine peut dériver de la guanine qui, sous l'influence des oxydants, donne de l'acide parabanique ou oxalylurée et de la guanidine. Du reste, Ritter a confirmé les recherches du savant français et il a montré que l'on n'obtient pas d'urée lorsqu'on laisse la masse s'échauffer et qu'il faut opérer en présence d'un excès de matières albuminoïdes.

Cependant, il est certain que le dédoublement complet des composés azotés se fait à la fois par les deux processus, hydratation et oxydation, comme l'a démontré M. Armand Gautier ; l'hydratation se produisant la première et l'oxydation achevant la dégradation moléculaire. Toutefois, la réaction ne se limite pas dans l'organisme au terme urée, il va plus loin, c'est-à-dire jusqu'à l'acide carbonique et l'ammoniaque, de telle sorte que l'on revient à des composés inorganiques. Ce fait est prouvé par la présence constante de l'ammoniaque dans l'urine, par l'excrétion de ce corps dans l'albuminurie, par exemple, et dans l'extirpation du foie chez les oies, et enfin par son existence dans la lymphe, surtout dans la lymphe du cheval. Du reste, Drechsel a signalé l'acide carbamique parmi les produits contenus dans le sang du chien, et il a retrouvé ce corps dans l'urine du cheval. Abel et Muirhead ont constaté qu'à la suite de l'absorption d'une forte proportion d'un sel calcaire, il y avait dans l'urine un acide présentant tous les caractères de l'acide carbamique. Des chiens chez lesquels Massen et Paulow avaient lié la veine-porte à son entrée dans le foie, et fait une fistule entre cette veine et la veine cave, suivant le procédé d'Eck, ont toujours trouvé de l'acide carbamique. Ce corps existerait constamment dans l'urine d'homme et de chien, d'après Hahn et Nencki ; de plus, ces derniers savants auraient remarqué des relations très nettes entre la production de l'urée et la présence de l'ammoniaque et de l'acide carbonique. Il résulte donc de ces faits que l'urée ne se forme, dans l'organisme, que par suite d'une réaction secondaire ; du reste, elle existe aussi dans le sang des animaux à sang froid ; celui des squales, et en particulier du *Scyllium catulus*, en contient une forte proportion qui, d'après von Schreder, peut aller jusqu'à 3 %. L'oxydation ne paraît donc pas nécessaire à la production de ce corps, et ce qui le prouve encore, c'est que le *Tyrophix urocephalum*, microbe anaérobie, produit de l'urée aux dépens des albuminoïdes du lait. Ces faits relatifs à la genèse de la diamide carbonique, et sur lesquels nous nous sommes assez longuement étendu, nous serviront pour démontrer que l'acide urique est certainement un produit de synthèse et non un produit direct de régression des matières albuminoïdes.

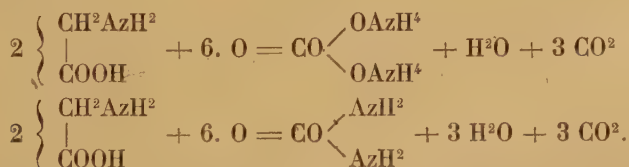
Or, nous avons établi que l'urée diminuait considérablement dans l'urine à la suite d'absorption de salicylate de sodium. On ne peut invoquer, pour expliquer ce fait, une rétention de ce corps dans l'organisme, puisque nous avons constaté une augmentation de l'acide urique et de l'azote total. Alors de quelle façon agit donc le salicylate de sodium sur les processus chimiques ou physiques, qui se passent dans l'économie animale. Quelles sont les propriétés que l'on peut invoquer pour expliquer les faits signalés ? Telle est la question qui se présente.

On ne saurait se baser sur les propriétés antifermentescibles grâce auxquelles l'acide salicylique entraverait l'action des ferments amorphes qui sont les agents de transformation des composés organiques, soit que ces ferments soient excrétés, soit qu'ils restent dans l'intérieur de la cellule qui leur doit son activité physiologique et vitale, la vie n'étant, en somme, qu'une suite de fermentations, qui ont les unes pour but la dislocation de l'édifice moléculaire des matières carbonées, et les autres la reconstruction de cet édifice, car

l'acide salicylique n'agit sur les fermentations que lorsqu'il est à l'état libre.

Kolbe, comme nous l'avons déjà fait remarquer, qui avait tant vanté les propriétés antiseptiques de cet acide, a reconnu lui-même qu'il fallait aciduler le milieu dont on voulait empêcher la fermentation, de manière à ce que l'acide salicylique ne fût saturé par les alcalis et pour qu'il puisse produire son effet. Or, l'acide salicylique ne peut exister à l'état libre dans le sang et dans la lymphe qui sont des liquides alcalins et dont l'alcalinité est plus que suffisante pour saturer la quantité d'acide salicylique qu'un homme peut absorber. En conséquence, il n'est pas admissible que ce corps puisse agir dans l'organisme comme il le fait, *in vitro*, sur de la levûre de bière, c'est-à-dire entraver l'action des divers enzymes ou zymases dont l'activité se manifeste en milieu alcalin.

Cependant on peut dire que l'acide salicylique, ou mieux le salicylate de soude, se trouvant en présence de produits de régression, se combine avec eux et, par conséquent, change les termes ultimes des réactions qui s'accomplissent. On a même prétendu que l'acide salicylique se combinait au glycol, puis à l'ammoniaque pour donner naissance à du glycocolle. C'est là de la chimie de fantaisie, qui fait guère honneur aux connaissances, en cette science, de ceux qui ont formulé une pareille hypothèse. Car l'acide salicylique en s'unissant au glycol donnerait naissance soit à un éther du glycol soit à un éther mixte par sa fonction phénolique et, dans aucun cas, il ne pourrait produire du salicylglycocolle par action de l'ammoniaque. Il est probable que ce corps s'unit au glycocolle tout formé, à moins, comme nous l'avons déjà dit, que l'acide salicylurique ne dérive de la combinaison que donne l'acide salicylique, avec les matières albuminoïdes ; mais comme cette combinaison ne se produit qu'avec l'acide libre, il est plus vraisemblable que c'est par un autre processus que l'acide agit. Nous avons fait remarquer qu'en raison de sa fonction phénolique ce dernier était susceptible d'absorber l'oxygène en présence des alcalis ; or, dans le sang et dans la lymphe, il se trouve en contact avec un excès d'alcali et par conséquent dans les conditions voulues pour absorber l'oxygène. Dans ce cas, les phénomènes d'oxydation peuvent être retardés et par suite la décomposition des matières hydrocarbonées et azotées étant entravée, s'arrêterait aux termes intermédiaires provenant du processus d'hydratation, il en résulterait donc des combinaisons comme l'acide salicylurique, la salicine, etc., et, par conséquent, une diminution de l'urée. Mais cette explication présente une lacune et ne nous indique pas pourquoi il y a augmentation de la sécrétion urique. En effet, la décomposition des dérivés azotés étant arrivée au glycocolle, prouve qu'elle est déjà bien avancée, puisqu'elle a été poussée jusqu'à un corps qui est bien près des termes ultimes carbonate d'ammoniaque ou urée.



Il en résulte donc que l'acide urique a dû être décomposé ; de plus, si on considère ce corps comme un dérivé du glycocolle, comme semble l'indiquer la synthèse de Horbaczewski, il devrait diminuer et non augmenter. La conclusion que l'on peut tirer des considérations précédentes, c'est que l'acide salicylique doit contribuer à la formation de l'acide urique, non parce qu'il agit comme retardant les oxydations, mais en raison des produits qu'il est susceptible d'engendrer ; ainsi que nous le démontrerons, en outre, c'est que

l'acide urique ne dérive pas du glycocolle, comme on le pense en général.

Jusqu'à présent, nous n'avons fait intervenir, pour expliquer l'action produite par l'ingestion de salicylate de soude, que des faits d'ordre chimique. Or, n'y aurait-il pas lieu de s'adresser aux phénomènes physiques pour y chercher une explication qui s'accordât mieux avec les faits. Nous ferons d'abord remarquer que le salicylate de soude et l'acide urique ont des poids moléculaires semblables. Celui du premier de ces corps est égal à 160, celui du second à 168. Le salicylate de potasse a un poids que l'on peut considérer comme identique à celui de l'acide urique, il s'élève à 168,14. On ne peut contester que cette analogie soit sans quelque importance au point de vue de la dynamique moléculaire des solutions organiques, et qu'elle n'est pas susceptible de jouer un rôle dans les échanges entre les liquides et humeurs qui circulent dans l'organisme.

CONSTITUTION DU PROTOPLASMA

Bien que nous ne voulions pas entrer dans des considérations trop étendues sur la morphologie du protoplasma, qui est regardé comme la substance active des cellules, la substance vivante, il nous est indispensable de ne pas indiquer quelle conception nous avons de ce corps au point de vue physique. Beaucoup d'hypothèses ont été émises à ce sujet.

Selon Koelliker, dont l'opinion est absolument éclectique, le protoplasma des jeunes cellules serait formé d'un mélange de substances diverses, molles, semi-fluïdes qui peuvent se distinguer : 1° en substances albuminoïdes proprement dites ; 2° en plastines. Aux albuminoïdes est dévolue la contractilité ; ce sont les substances solubles dans les acides, leur ensemble constitue une matière amorphe contractile analogue au sarcode de Dujardin. Les plastines, au contraire, sont dépourvues de contractilité et insolubles dans les acides forts. Dans un protoplasme ainsi constitué apparaissent plus tard des vacuoles contenant une sorte de suc cellulaire et donnant au protoplasma une apparence aréolaire. Koelliker distingue trois sortes de réseaux cellulaires : les uns, formés de principes albuminoïdes et contractiles, s'observent dans les cellules amiboïdes, les autres, sont constitués par de la plastine et ne présentent aucune contractilité. Enfin il peut exister une troisième forme mixte, composée de plastine et d'albuminoïdes. M. Henneguy compare le protoplasme au sang qui, fluide pendant la vie, se compose de deux substances : l'albumine et la fibrine, et qui, mort, donne de la fibrine qui constitue des filaments. On voit donc par ce qui précède que l'on n'est pas bien d'accord sur la constitution du protoplasma. Pour nous, nous pensons que l'opinion la plus vraie est celle de M. Henneguy et que le protoplasma est un liquide composé d'éléments divers qui se trouvent dans un état d'équilibre chimique instable, tel, qu'il suffit de faibles variations entre les proportions des divers éléments pour provoquer une modification dans le mélange et amener une séparation d'un ou de plusieurs d'entre eux. Nous connaissons des corps susceptibles de présenter ces phénomènes. Ainsi, par exemple, le bismuth dont les sels sont solubles tant qu'il existe dans l'eau une proportion d'acide suffisante pour tenir les sels en dissolution. Il existe une limite pour laquelle une faible addition d'eau amène une précipitation, il en est de même des sulfates et azotates mercurique et de tant d'autres. Il est un corps qui présente des particularités remarquables, c'est le peroxyde de fer dialysé, dont la solution aqueuse est si instable qu'il suffit d'une trace d'un acide, d'une base ou d'un sel, pour le coaguler, que, même les variations de température rendent insoluble. Cet oxyde en solution existe donc sous une forme spéciale, ou à l'état de combinaison aqueuse très

instable. Un autre fait qui se rapproche plus des conditions dans lesquelles se trouve le protoplasma est le suivant : On sait que l'ichthyocolle, ainsi que la peau de certains poissons à peau non écailleuse, se dissolvent dans les acides acétique, tartrique, citrique, formique, chlorhydrique. Cette solution très épaisse se gonfle et on peut l'additionner d'eau en assez grande quantité sans la modifier. Si l'on ajoute à cette liqueur de l'alcool avec précaution, il se produit non pas un précipité mais il semble se former une sorte de membrane qui flotte dans le liquide. Il faut opérer par tâtonnements pour arriver à ce résultat. Eh bien, cette solution, dès que la température arrive vers 15 à 20°, suivant la nature du produit employé, perd de sa viscosité et l'addition d'alcool ne produit plus de membrane mais un précipité. Du reste, si l'on ajoute la solution convenablement préparée à un liquide en fermentation tel que de la bière ou même un liquide dégageant de l'acide carbonique, il se produit une coagulation et le coagulum est constitué par une membrane qui monte à la surface ; lorsque la solution a subi l'action de la chaleur, cette coagulation n'a plus lieu, la liqueur à laquelle on l'ajoute se trouble et reste trouble, une partie du précipité tombe au lieu de s'élever. Il existe donc dans l'ichthyocolle une matière gélatinigène qui est soluble dans certains acides et qu'une faible variation de température transforme en gélatine, et fait à signaler, si on précipite la liqueur par une solution concentrée de chlorure de sodium, ou par du sel ajouté directement, il se produit un précipité filamenteux. La solution gélatinigène est donc très instable. La liqueur protoplasmique doit certainement présenter des propriétés semblables.

Si au lieu de la matière dont nous venons de parler on prend de la gélatine blanche du commerce, et qu'on en fasse une solution telle, qu'elle se prenne par refroidissement, on obtient, en versant cette solution sur du chlorure de sodium en liqueur saturée, un précipité. Après un certain temps de repos la gélatine se coagule et l'on remarque à la partie inférieure en contact avec la solution salée, qu'il s'est produit des filaments et que le coagulum a absolument l'aspect réticulé. Si au lieu de verser le liquide gélatineux à la surface de la solution de chlorure sodique on l'a laissée tomber de manière à ce qu'elle se mêle à cette dernière il se produit une sorte de membrane à laquelle sont attachés des filaments d'aspect granuleux. Ces expériences démontrent avec quelle facilité on peut produire une sorte de réticulum et des fibres présentant des granulations, fibres qui rappelleraient les granulations du filament nucléaire. En conséquence, la matière protoplasmique peut être considérée comme un liquide tenant en solution ou en suspension des granulations et un noyau qui est le générateur de cette matière protoplasmique. Cette matière est absolument anhydre ou amorphe et la structure que l'on observe n'est due qu'aux conditions dans lesquelles on l'examine et à la production des vacuoles qui doivent leur origine à la réaction des liquides qu'elles contiennent, liquides sécrétés par le nucléus ou les granulations et qui s'amassent en certaines régions comme l'eau suinte à travers un corps gras et s'accumule en certains endroits de la masse.

On fera de nombreuses objections à cette conception, on lui opposera le fait de cellules bien différenciées et qui pourtant ne possédant pas de membranes arrivent à constituer un tissu dont on peut isoler les éléments cellulaires qui affectent des formes spéciales, comme la forme cubique de la cellule du foie. On peut répondre à cette objection que deux cellules ayant les mêmes fonctions et constituant un même tissu doivent avoir le même protoplasma et qu'en conséquence, si le protoplasma de l'une ne se mêle pas à l'autre, toute théorie, quelle qu'elle soit, étant donné qu'il n'y a pas de membrane, ne saurait expliquer pourquoi il n'y a pas fusion des deux substances qui sont identiques. Ce fait de l'adhérence des cellules nues est du même ordre que celui que l'on observe dans les produits d'excrétion dans lesquels on remarque des parties

épaisses et visqueuses qui, étant de même nature, restent distinctes les unes des autres tout en étant en connexion immédiate et nageant au milieu du liquide qui l'entoure.

Quoi qu'il en soit, la matière protoplasmique périnucléaire doit être considérée comme un liquide tenant en dissolution des matières mucilagineuses telles que de la mucine et de l'albumine, etc. Le rôle de ce produit est à la fois chimique et physique. Chimique en ce que, comme tous les composés albuminoïdes, il est susceptible de subir des modifications rapides dans sa constitution. Physique, en ce que, très poreux, il absorbe facilement l'humidité. Dans ce cas il sert d'agent de protection. Il protège le nucléus contre les variations de pression des liquides extra-cellulaires et le protège aussi contre une dessiccation trop rapide et lui permet par conséquent de pouvoir subsister pendant un certain temps, malgré le manque d'eau. En outre, il maintient les granulations en rapport avec le noyau.

Dans cette substance se trouvent des organites, plastitudes, plastines, qui sont les agents actifs du protoplasma. Nous n'ignorons pas que l'on nous opposera certaines propriétés du protoplasma, telles que la contractilité, l'irritabilité, la respiration, la chimiotaxie, l'action directrice de la lumière, mais ce sont là des arguments qui n'ont pas la valeur qu'on veut bien leur attribuer. La contractilité est une propriété appartenant à bien des corps. Certains albuminoïdes la présentent, des substances inorganiques, mais qui ont un aspect gélatineux, telles que l'alumine, la silice, l'oxyde ferrique, etc., se contractent sous diverses influences, et sous l'action de liquides déterminés. Du reste, même les liquides en se mélangeant, ne se contractent-ils pas, comme par exemple, l'eau et l'alcool (1). Quant à l'irritabilité, si nous acceptons la définition de Claude Bernard, qui la considère comme la propriété que possède le protoplasma d'être mis en activité et de réagir d'une certaine manière sous l'influence des excitants extérieurs, autrement dit, la propriété de l'élément vivant de réagir *suivant sa nature sous une provocation étrangère*, n'est-elle pas autre chose qu'une *fonction chimique*? L'alcool, par exemple, ne réagit-il pas par sa fonction alcoolique, c'est-à-dire par sa nature, d'une façon déterminée, sous l'influence des réactifs. N'en est-il pas de même de tous les corps que nous connaissons ; leur résistance est plus ou moins grande suivant leur constitution et leur état physique, mais ils n'en subissent pas moins l'action des agents extérieurs. La respiration, c'est-à-dire l'absorption d'oxygène et le dégagement d'acide carbonique et réciproquement, est-elle plus spécifique ? Non. Un grand nombre de composés réagissent de cette manière. Les essences, et en particulier l'essence de térébenthine et ses analogues, absorbent l'oxygène et donnent de l'acide carbonique, de l'acide formique, de l'acide acétique ; elles produisent même de l'ozone ou peut-être de l'eau oxygénée. Les phénols et beaucoup de produits appartenant à la série aromatique ne se comportent-ils pas de même ; les polyphénols en solution alcaline ne donnent-ils pas, en présence de l'air, naissance aux acides déjà cités ; l'hématoxyline qui est incolore et dont la combinaison barytique est incolore ne se colore-t-elle pas à l'air. De plus, n'existe-t-il pas des corps qui se comportent comme la chlorophylle, qui absorbent l'acide carbonique et dégagent de l'oxygène, tels sont les bioxydes alcalins et alcalino-terreux. Enfin l'eau oxygénée n'est-elle pas décomposée par le simple mélange avec des corps pulvérulents. Quant à la chimiotaxie, cette propriété, qu'aurait le protoplasme d'être attiré ou repoussé par certaines substances en solution, elle n'est pas non plus caractéristique. Quelle est donc la force qui fait que les molécules d'un solide dissous s'orientent de façon à former des groupements fixes et

(1) Le caoutchouc qui est un mélange d'hydrocarbure est un exemple frappant de substance contractile non organisée.

déterminés ; est-ce par chimiotaxie que les substances isomorphes peuvent se confondre dans un même cristal ? Est-ce par chimiotaxie, qu'un cristal engraisse et mange les petits cristaux qui l'entourent. Est-ce par chimiotaxie que les cristaux se groupent de façon à affecter des dispositions caractéristiques qui permettent de les reconnaître dans un mélange. Ne sait-on pas que certains racémates doubles, tels que celui de sodium et d'ammonium, se séparent en deux sels quand on les fait cristalliser. N'est-il pas remarquable de voir le racémate de quinine se dédoubler en donnant d'abord des cristaux droits et le racémate de cinchonine des cristaux gauches ; or, la quinine est lévogyre et c'est son sel droit qui cristallise le plus facilement, tandis que pour la cinchonine, qui est dextrogyre, c'est le sel lévogyre qui cristallise le premier. La dissymétrie moléculaire ne présente-t-elle pas là un exemple remarquable de la tendance que présentent les corps dissymétriques à s'associer. Ne serait-ce pas cette tendance qui fait que certains protoplasmes sont attirés et d'autres repoussés par la même substance. Aujourd'hui cette théorie a beaucoup de partisans et elle nous paraît la plus vraisemblable. Enfin peut-on invoquer la chimiotaxie pour expliquer l'orientation des ions sous l'influence du courant électrique.

L'action de la lumière se fait remarquer pour des substances qui n'ont rien d'organisé au sens actuel du mot. Les cristaux ne semblent-ils pas se former plutôt du côté de la lumière, ceux que l'on nourrit s'accroissent davantage du côté où arrivent les rayons lumineux. Du reste, le radiomètre n'est-il pas influencé et mis en mouvement par la lumière. Nous voyons donc par cet exposé que les propriétés que l'on a attribuées au protoplasma considéré comme matière vivante n'ont rien de spécifique. Il est vrai d'ajouter qu'il les a toutes ensemble ; mais nous connaissons aussi des corps ayant des fonctions multiples et même contraires. L'accumulation des fonctions dans un même composé est un fait bien connu, on pourrait citer le plus grand nombre des dérivés organiques et même quelques composés minéraux, tels que l'acide phosphorique, l'acide carbonique, l'urée, les dérivés du silicium.

Pour nous, nous considérons le protoplasma comme une substance n'ayant qu'un rôle purement physique et chimique et que sa soi-disant activité physiologique n'est due qu'aux granulations moléculaires, plastines, ou plastitudes, ou organites, qu'il contient. Cette opinion émise par Béchamp en 1867, qui les avait dénommées microzymas, a été reprise depuis par des histologistes et des chimistes. Arndt les considérait comme des organites munis d'une membrane et indépendants ; Henri Martin les compare à des Micrococcus ; Billroth, Tiegel, Burdon-Sanderson, Sirvel, Estor, J. Béchamp, Baltus et Grasset défendaient la théorie de Béchamp. Nencki et Giacosa, à la suite de leurs recherches, la confirmèrent. Altmann se l'appropriâ et appela les granulations, *bioblastes* et compare le protoplasma à une Zoogée de microorganismes, mais il admet qu'en dehors de la cellule ces organites ne peuvent vivre. Actuellement sans adopter dans toutes leurs conséquences les idées de Béchamp, quelques chimistes cependant en ont accepté le principe, M. Armand Gautier considère la pepsine comme contenant de ces microzymas et il ne semble pas loin d'y voir là l'élément essentiel de son activité. Du reste, voici ce que dit ce savant au sujet des plastides comme il les dénomme. « Parmi les granulations du protoplasma un grand nombre sont certainement spécifiques et douées d'une organisation propre. A celles-ci l'on a donné divers noms ; nous garderons celui de plastides. La spécificité de leur fonctionnement est le signe de leur organisation spécifique. Chyle végétal, dans les cellules de la feuille, sous l'influence de la lumière, certaines de ces granulations se chargent de chlorophylle et constituent dès lors le grain chlorophyllien apte à décomposer le système $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ apporté par la sève ; elles en dégagent une molécule d'oxygène en laissant en place le groupement CH_2O , ou aldéhyde formique nais

sante, d'où dériveront les sucres (1). D'autres plastides secrètent, pour ainsi dire, la matière amylacée qui, reçue peut-être à l'état de sucre, se déshydrate dans la granulation amylogène et vient sourdre à sa surface sous forme de couches successives, qui, s'emboîtant l'une l'autre, forment peu à peu le grain d'amidon. D'autres, dans le globule blanc ou la cellule vaso-formative de Ranvier, ou bien dans les cellules rouges de la moelle des os et de la rate produisent ces petits amas de matières albuminoïdes spéciales qui viennent bourgeonner à la surface de la cellule, s'en détachent bientôt et se chargent d'hémoglobine, constituant l'hématoblaste, puis le globule rouge du sang, c'est ainsi que, dans la cellule du tissu conjonctif, certains plastides sont aptes à produire la graisse, et s'ils sont les plus nombreux ou les plus actifs, ils transforment bientôt le tissu conjonctif en tissu adipeux ; dans ces mêmes cellules, d'autres granulations forment les lamelles ou fibrilles conjonctives ; d'autres, le tissu élastique. Ainsi apparaissent les divers éléments histologiques, issus de toute cellule incomplètement différenciée. Mais par le simple jeu de l'incessante reproduction des cellules d'un même être à partir des cellules embryonnaires primitives, la séparation complète de chaque espèce de plastides, de chaque sorte de granulations spécifiques primitivement contenues dans une même cellule embryonnaire peut finir par se produire, et nous voyons souvent, en effet, dans les cellules de l'être entièrement développé, la différenciation devenir complète..... Ces plastides sont donc les agents spécifiques de la cellule, mélangés dans celle de l'embryon, séparés et homogènes dans les cellules entièrement spécialisées. Elles sont chargées de produire chacune suivant son espèce, *des êtres chimiques nouveaux, quelquefois de véritables organismes* spécifiques, comme le globule sanguin, la fibre contractile, la fibrille connective, le cylindre-axe, etc. On verra que le fonctionnement de ces organismes figurés élémentaires, de ces plastides spécifiques, est lié à la vie générale de la cellule et reçoit les incitations de son noyau..... »

Ainsi donc on peut admettre que les seuls agents actifs de la cellule sont les granulations moléculaires et le noyau, pour ce dernier le fait est en outre démontré par la mérotomie. Or, remarquons que ces organites possèdent une membrane d'enveloppe et que c'est à travers cette dernière que se produisent les échanges avec les liquides extra-cellulaires. Sous certaines influences la perméabilité de cette membrane peut être modifiée. Hamburger, dans ses recherches sur les globules sanguins, a constaté que leur perméabilité est changée par l'action de l'acide carbonique, sous l'influence d'un courant de ce gaz la composition chimique du sérum n'est pas la même que lorsqu'on n'a pas soumis le plasma sanguin à ce traitement. Les hématies abandonnent au sérum de l'albumine, de l'acide phosphorique, des alcalis et lui enlèvent des chlorures. Les acides sulfurique et chlorhydrique ont une action semblable, tandis que la potasse produit un effet contraire. Heidenhain, d'un autre côté, dans ses études sur la lymphe, a constaté des actions analogues. Il a reconnu, en effet, que certaines substances injectées dans le sang augmentaient le courant de la lymphe, et que parmi ces substances les unes n'agissaient qu'autant que les cellules capillaires étaient intactes et n'agissaient qu'en excitant l'activité sécrétoire des cellules, tandis que les autres étaient actives, même quand ces cellules étaient altérées, c'est-à-dire quand les substances de la première catégorie n'agissaient plus.

A la première série de lymphagogues, comme on les appelle, appartiennent des produits qui ne sont pas des espèces chimiques, mais des mélanges plus ou

(1) Et certainement les albuminoïdes soit par la formation de formaldoxime ou d'hexa méthylèneamine. La formaldoxime donne certaines réactions des albumoïdes. Du reste, il est un fait à signaler, c'est que si l'on met en contact de l'urée avec de l'aldéhyde formique et de l'acide sulfurique concentré, il se forme un produit qui a l'apparence gélatineuse. Le tout se prend en une masse transparente et solide mais presque insoluble dans l'eau.

moins complexes, qui, chose curieuse, sont d'origine animale. Ce sont des extraits de muscles d'écrevisses, de moules, de tête et de corps de sangsues, d'intestin ou de foie de chien, les peptones, le blanc d'œuf, en un mot des produits contenant des albuminoïdes ou des albumoses, et certainement aussi des enzymes. Si en était ainsi, si l'action de ces lymphagogues était due à des ferments amorphes on pourrait en conclure que l'activité des cellules capillaires résulterait d'une action purement chimique. Ces enzymes absorbés par les éléments cellulaires activeraient leur action en provoquant leur activité chimique.

Les substances appartenant à la seconde catégorie sont des composés définis tels que le chlorure, le sulfate, l'azotate de sodium, le glucose, l'urée, etc., leur action est purement physique et ne dépend pas de l'intégrité des cellules capillaires. Leur action dépend certainement des lois de l'osmose ou modifiée peut-être simplement la perméabilité cellulaire.

Nous avons parlé plus haut des modifications de la perméabilité, examinons maintenant si nous pouvons faire intervenir les phénomènes osmotiques, car le salicylate de sodium et un composé bien défini et son action pourrait rentrer dans celles produites par les lymphagogues de la deuxième catégorie.

De Vries a démontré qu'il y avait, en effet, isotonisme, c'est-à-dire égalité de pression entre les liquides intra et extra-cellulaires, et a établi la valeur de l'attraction exercée par eux sur l'eau contenue dans le suc cellulaire, cette valeur constitue le coefficient d'isotonisme. Il a trouvé que pour les cellules végétales cette valeur était proportionnelle aux poids moléculaires des sels alcalins à un seul atome de métal. Hambürger a fait la même étude pour le plasma sanguin. Il a constaté que des globules sanguins plongés dans des solutions de concentration variable peuvent absorber, par exemple, une partie du sel et de l'eau du liquide ambiant mais qu'il se produit parallèlement un courant de sortie portant sur les chlorures, les phosphates et l'albumine et qui maintient au même niveau la pression osmotique.

Or, la physique nous apprend que la pression osmotique est proportionnelle à la concentration et qu'en outre elle est la même quand le nombre des molécules dissoutes est le même dans un même espace (volume), quelle que soit la matière. Il faut donc, en raison de ces lois, que le nombre des molécules contenues dans un même volume des liquides extra et intra cellulaires soit le même, puisqu'il y a équilibre osmotique ; en un mot, le poids moléculaire de ces liquides doit être le même de part et d'autre. Cependant la cellule sécrète constamment et pour que la pression osmotique reste constante il est nécessaire qu'il existe un certain rapport entre l'activité vitale et les échanges qui se produisent entre les liquides extra et intra cellulaires, c'est-à-dire qu'il y ait un rapport constant entre la vitesse de diffusion et l'énergie chimique ou fonctionnelle de la cellule. Si la production de nouveaux corps se modifie, si l'activité cellulaire est trop énergique et si, d'autre part, la vitesse osmotique reste constante ou varie peu il y aura accumulation de produits dans l'intérieur de la cellule et alors l'équilibre osmotique sera troublé. Il résultera de ce fait une absorption d'eau par la cellule qui aura pour but de rétablir l'isotonisme. Les fonctions cellulaires s'accompliront mal, la cellule s'altérera ou se modifiera, et peu à peu elle finira par s'atrophier et même par mourir.

Si toutefois on parvient à modifier l'équilibre moléculaire du liquide extra-cellulaire de façon à l'amener à avoir une pression égale à celui de la cellule, on permettra à cette dernière de reprendre ses fonctions normales ; elle pourra se débarrasser des produits qui l'encombrent et l'osmose se rétablira peu à peu. Or, quels sont les produits que nous trouvons dans la destruction de la cellule et aussi pendant son évolution. Ce sont surtout des bases xanthiques et de l'acide urique. Eh bien, si nous introduisons dans le liquide, qui baigne l'élément cellulaire, un corps dont le poids moléculaire est égal ou diffère très peu

de celui des composés accumulés dans la cellule, nous arriverons à rétablir l'égalité de pression osmotique et la cellule au lieu d'absorber de l'eau en sécrètera et elle expulsera en même temps les produits qui l'encombrent par suite de leur accumulation. Nous avons déjà fait remarquer que le poids moléculaire du salicylate de sodium qui est égal à 160 différerait peu de celui de l'acide urique qui est 168; de plus, il est moyenne arithmétique entre celui de l'acide urique et de la xanthine (152); cette dernière, à son tour, est moyenne arithmétique entre l'acide urique et l'hypoxanthine (136); enfin l'acide salicylique et l'hypoxanthine ont des poids moléculaires qui ont des valeurs peu différentes (130-136). Tous ces rapports sont certainement remarquables, et s'ils ne doivent pas étonner, en ce qui concerne les dérivés xanthiques qui ont d'étroites relations chimiques, ils n'en sont pas moins importants à signaler en ce qui touche l'acide salicylique, surtout au point de vue de l'action de ce dernier sur l'organisme. Par suite de cette sorte de parenté qui existe entre les poids moléculaires de ces divers corps, il semble rationnel d'admettre que le salicylate de sodium peut mieux que tout autre rétablir facilement et rapidement l'isotonisme entre les liquides intra et extra-cellulaires et permettre par conséquent à la cellule de sécréter les produits qui l'encombrent. Certes, il eût été intéressant de faire la cryoscopie des urines sur lesquelles nos essais ont porté — mais nous nous sommes trouvés dans l'impossibilité matérielle de faire cette détermination, nous n'avons pu, faute de pouvoir nous procurer le nécessaire, prendre l'abaissement du point de congélation.

Du reste, l'interprétation physique que nous donnions de l'action du salicylate de sodium ne paraît pas en désaccord avec certains faits bien connus; tels que, par exemple, l'augmentation de la sécrétion de la bile qui devient plus séreuse et plus fluide; la diminution de la tension vasculaire, le ralentissement du pouls et de la respiration qui se produisent quand on absorbe de fortes doses de salicylate. On peut bien admettre que ces phénomènes sont dus l'un à ce que l'activité sécrétoire de la cellule hépatique est augmentée par suite des changements produits dans la tension osmotique, et les autres, à ce que l'activité des cellules de l'endothélium capillaire s'est accrue et que par suite une sécrétion plus abondante de la lymphe s'est produite, d'où résulte une diminution de la tension sanguine. Certes, une autre explication de ces phénomènes peut être encore invoquée, c'est celle qui reposerait sur l'action du salicylate, sur le bulbe rachidien. En effet, on constate de suite après l'absorption de ce sel une diminution de la quantité d'urine émise suivie de polyurie, puis retour à l'état normal. Or, on sait que la piqure du plancher du quatrième ventricule produit de la polyurie, mais l'accroissement de la sécrétion urinaire diffère notablement de la polyurie d'origine splanchnique; en effet, il est précédé par une légère diminution de la quantité d'urine, puis arrivé à son maximum, il revient aussitôt rapidement vers la normale. C'est donc là une action semblable à celle que produit le salicylate. Quant à la dépression nerveuse elle nous semble avoir une autre cause due à la perturbation apportée dans la nutrition cellulaire.

Il faut reconnaître que ni l'explication basée sur les phénomènes osmotiques, ni celle qui s'appuie sur les phénomènes nerveux, ne sont susceptibles de rendre compte de la diminution de la proportion d'urée excrétée, ni de la formation de salicylglycocolle, ni encore de salicine et d'indigo dont on a constaté la présence dans l'urine. Car en effet, nous avons vu que l'activité de la cellule hépatique était plus grande puisqu'elle sécrète plus de bile, il doit donc en résulter une destruction plus énergique des matières azotées; or, on ne comprendrait pas pourquoi cette décomposition s'arrêterait au terme acide urique et n'irait pas jusqu'à l'urée, ou jusqu'aux produits dont elle dérive, d'autant plus que c'est dans le foie que se forme cette amide. C'est bien à l'activité des cellules qu'il faut s'adresser et à leur action propre sur l'acide salicyli-

que pour expliquer l'élimination de l'acide urique, et non à des actions plus ou moins indirectes comme celle du système nerveux. On sait, du reste, que certains produits agissent directement sur les cellules sécrétoires et autres ; ainsi, pour n'en citer que quelques-uns, la caféine, l'urée, le calomel agissent sur les cellules sécrétoires mêmes du rein et augmentent les sécrétions liquides, tandis que les sels potassiques et les diurétiques alcalins activent l'excrétion des solides. Bien mieux, l'expérience ne démontre-t-elle pas que les cellules continuent à réagir après la mort de l'organe auquel elles appartiennent. M. Armand Gautier a reconnu que des morceaux de muscles dégageaient de l'acide carbonique pendant un certain laps de temps après leur séparation d'avec l'organisme. M. Richet a de son côté montré que des portions de foie enlevées à cet organe produisaient encore de l'urée. Or, on doit se demander dans quel but l'urée se forme par synthèse, si elle doit être éliminée et rejetée de l'organisme ; on ne peut alléguer que c'est pour solubiliser les produits dont elle dérive puisque le bicarbonate et le carbonate d'ammoniaque sont très solubles. Il y a certainement une raison téléologique que l'on n'a pas entrevue, jusqu'à ce jour ; on ne peut concevoir qu'il se produise un gaspillage d'énergie chimique sans profit aucun. On n'objectera pas que, puisque l'azote excreté sous forme d'urée représentant presque exactement celle qui est contenue dans les matières albuminoïdes absorbées l'urée n'a aucun rôle à remplir dans l'économie animale et, qu'en conséquence, elle doit en être éliminée comme produit de régression inutile. Cette manière de considérer les faits n'est pas rationnelle. On sait, en effet, que les matières albuminoïdes sont d'abord transformées en peptones qui sont ensuite véhiculées dans l'organisme par les leucocytes. Or, il existe une relation intime entre la prolifération et le développement de ces corpuscules lymphatiques et la résorption et l'assimilation des matières azotées. Le nombre des leucocytes contenus dans notre organisme est constant, il doit donc, en même temps qu'ont lieu l'assimilation des albuminoïdes et une nouvelle prolifération des leucocytes, se produire une destruction correspondante de ces éléments. Nous nous trouvons donc en présence de deux ordres de phénomènes bien distincts : d'une part, prolifération et destruction de leucocytes et, d'autre part, destruction et production d'albumine. D'où peut provenir cette dernière ? La physiologie nous apprend que pendant le jeûne, la proportion des albumines du sang diminue tandis que celle des globulines augmente. On trouve ces dernières dans le suc nucléaire, et, en outre, les recherches de Voit et de Miescher ont montré que les organes génitaux, les centres vitaux prennent, pendant l'inanition, aux autres organes et plus spécialement aux muscles, qui les emmagasinent, les albuminoïdes nécessaires à leur entretien et à leur développement. De plus, le sang de la veine porte contient plus d'albumine et moins de globuline que celui de la veine sus-hépatique. Or, la sérine est moins riche en carbone et en azote que la globuline. D'après Dumas et Cahours la sérine et la globuline présenteraient la composition suivante :

	Sérine d'homme séchée à 140° (p. 100)	Globuline de sang de femme
Carbone	53,3	55,1
Hydrogène	7,5	7,1
Azote	15,7	17,2

Il a donc fallu que les globulines prennent naissance par suite d'un procédé synthétique analogue à celui qui produit l'urée aux dépens de ses éléments acide carbonique et ammoniacal ; or, remarquons que l'urée se forme en majeure partie dans le foie, et que le sang s'enrichit de globuline dans cet organe, et comme cette dernière est plus riche en carbone et en azote que les albuminoïdes dont elle dérive, elle n'a pu se former qu'autant qu'une nouvelle quan-

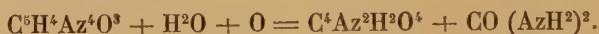
tité de ces deux éléments s'est ajoutée à la molécule de la sérine, c'est donc là une véritable synthèse qui ne peut se produire qu'aux dépens de l'urée. Nous verrons plus loin par quel processus cette transformation a lieu. Quoiqu'il en soit, nous devons considérer que, si l'urée est un produit de régression des matières albuminoïdes, elle sert aussi à reconstruire la molécule dont elle est partie, de même que le sucre est un produit de régression de l'amidon qu'il régénère au sein de la plante. Il en est certainement de même de l'acide urique et des bases xanthiques dont on ignore encore le rôle dans l'organisme.

Avant d'essayer d'établir une théorie physiologique de la formation de l'acide urique, il est indispensable d'entrer dans quelques considérations sur les propriétés chimiques de ce composé organique.

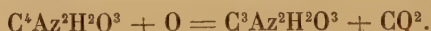
CONSTITUTION DE L'ACIDE URIQUE

Les nombreux travaux entrepris pour déterminer la constitution de cet acide nous ont révélé, qu'il pouvait, dans les décompositions successives qu'il éprouve, pour arriver aux termes les plus simples, l'acide carbonique et l'ammoniaque, donner naissance à deux séries de dérivés ; les uns appartenant au groupe de l'alloxane et les autres au groupe de l'allantoïne.

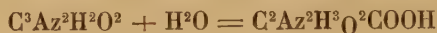
Si on oxyde l'acide urique par l'acide azotique, il se produit d'abord de l'alloxane ou mésoxalylurée.



Celle-ci donne ensuite de l'acide parabanique ou oxalylurée



Par hydratation l'oxalylurée produit de l'acide oxalurique



et ce dernier se transforme enfin en acide oxalique et urée



A cette série se rattachent l'alloxantine.



l'acide amalique ou tétraméthylalloxantine $C^8(CH^3)^4Az^4O^7$; l'oxalantine ou acide leucoturique $2 C^3H^2Az^2O^3 + H^2 = C^6H^6Az^4O^6$; l'acide hydurilique $C^8H^5Az^4O^6$; l'oxymalonylurée ou acide dialurique $C^4H^4Az^2O^4$; l'uramile ou dialuramide (acide amido-barbiturique) $C^4H^5Az^3O^3$; l'acide alloxanique $C^4H^4Az^2O^3$; l'acide barbiturique ou malonylurée $C^4H^4Az^2O^3$, l'acide violurique ou isonitrosobarbiturique $C^4H^3(AzO^2)Az^2O^3$; l'acide diliturique $C^4H^3(AzO^2)Az^2O^3$ (acide nitrobarbiturique), enfin la murexide ou acide purpurique qui dérive de l'alloxantine et de l'acide urique $C^8H^4Az^4O^6$.

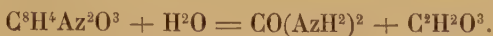
Les dérivés de la seconde série s'obtiennent par oxydation de l'acide urique au moyen du bioxyde de plomb, du permanganate ou du ferricyanure de potassium. Il se produit d'abord de l'allantoïne ou diuréide-glyoxylique.



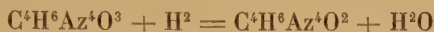
L'allantoïne par hydratation donne l'acide allanturique ou monouréide-glyoxylique.



Enfin ce dernier donne par fixation des éléments de l'eau de l'urée et de l'acide glyoxylique.



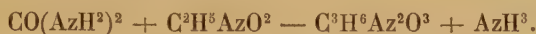
Si on fait réagir sur l'allantoïne l'hydrogène naissant au moyen de l'amalgame de sodium il se forme du glycoluril qui est identique avec l'acétylène-urée obtenue par l'action de l'urée sur le glyoxal.



Le glycoluril donne par hydratation l'acide hydantoïque ou acide glycolurique.



Cet acide s'obtient synthétiquement en chauffant de l'urée avec du glycolle à 120°

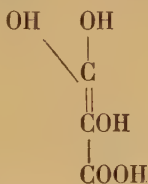


On peut aussi le préparer en faisant réagir le sulfate de glycolle sur l'isocyanate de potassium. Enfin l'acide hydantoïque par fixation d'ammoniaque donne de l'urée et du glycolle.



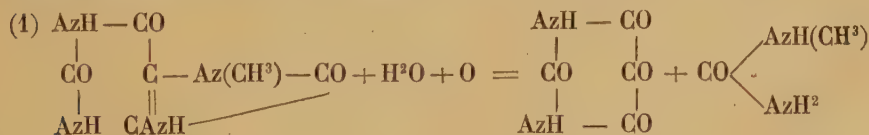
Si au lieu de fixer deux molécules d'eau sur le glycoluril, on n'en fixe qu'une seule, ou bien, si on soumet l'acide alloxanique à la même réaction, on obtient de l'acide allanturique ou glyoxylyluride, ce dernier enfin produit par une nouvelle hydratation de l'urée et de l'acide glyoxylique.

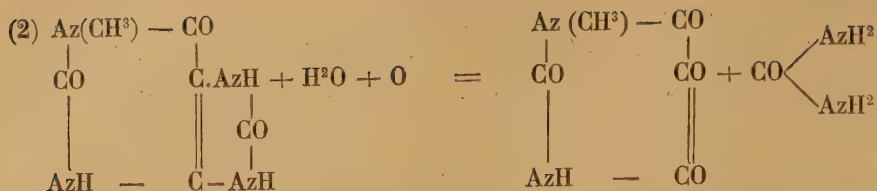
De ces diverses réactions on peut conclure que l'acide urique dérive du glycolle et de l'acide lactique, cependant il semble devoir plutôt provenir de ce dernier acide. On l'a pendant longtemps considéré comme une tartronyldiuride, et même d'après M. Gérard, il se dédoublerait en urée et acide tartro- nique sous l'influence d'un ferment spécial, si ce fait est confirmé, il en résul- tera une démonstration absolue que la seule formule de constitution possible est celle donnée par M. E. Fischer et la constitution de l'acide urique sera par- faitement établie. Cependant les recherches récentes semblent plutôt devoir le faire considérer comme un diuride de l'acide trioxyaerylque.



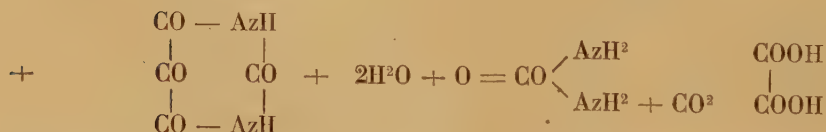
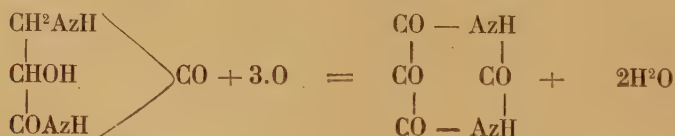
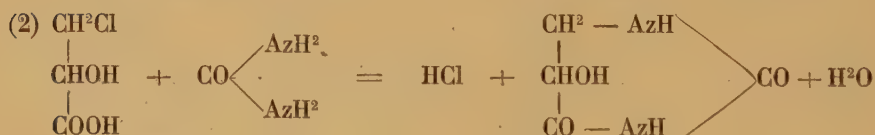
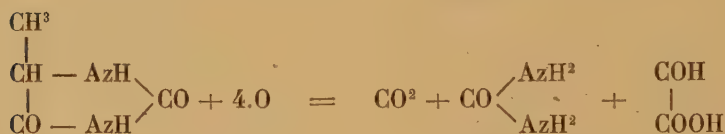
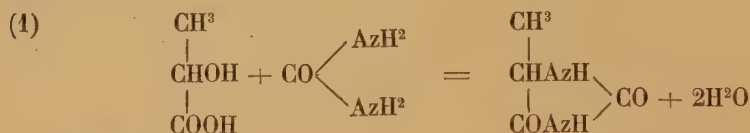
Acide trioxyaerylque.

On s'est appuyé pour justifier cette conception sur ce que l'acide urique peut donner deux acides méthylés isomères, l'un produisant par oxydation de la méthylalloxane et l'autre de l'alloxane et de la méthylurée.





On peut démontrer que l'acide urique dérive de l'acide lactique. En effet en premier lieu la complexité de l'acide urique tient à ce que le corps qui lui donne naissance est un acide alcool. Quand la substitution ne se fait que dans les restes alcool et carboxyle on obtient des produits qui, par oxydation, donneront du glyocolle ou des dérivés glyoxyliques par perte du groupe CH^3 qui donne de l'eau et de l'acide carbonique. Si la substitution se fait à la fois dans le carboxyle et dans le reste carbure on aura par oxydation un corps à fonction amide et à fonction cétonique, c'est-à-dire contenant trois groupes CO , qui ne pourront donner comme terme ultime qu'un composé complètement acide.



Ces formules schématiques montrent que suivant le mode d'oxydation, on arrivera à des produits différents mais appartenant à la série oxalique, et par conséquent, en considérant l'acide urique comme dérivant primordialement de l'acide lactique, on peut expliquer les diverses réactions auxquelles il donne naissance par hydratation. Du reste, il faut remarquer que l'acide lactique donne naissance, sous l'influence du bichromate de potassium, à de l'acide acétique et de l'acide carbonique et en dernier lieu de l'acide oxalique. Poussons plus loin notre examen. Le premier terme de la série de l'alloxane contient un résidu d'acide mésoxalique, or, ce dernier s'obtient par oxydation de l'acide

amidomalonique produit de réduction de l'acide isonitroso-malonique. De son côté l'acide malonique peut être préparé par oxydation de l'acide hydracrylique ou éthyléno-lactique et de l'acide sarcolactique. Cependant sa formation est plus facile par hydratation de l'acide cyanacétique, ce mode de préparation rappelle celui de l'acide lactique au moyen de l'aldéhydo-oxycyanure ou lactamide, ce qui revient à fixer le groupe carboxyle sur un reste éthylidénique. Il y a donc une étroite parenté entre l'acide lactique et les acides malonique et mésoxalique qu'on peut considérer comme ses dérivés immédiats ; du reste, ces trois acides donnent comme derniers termes de leur oxydation de l'acide carbonique et de l'acide oxalique, c'est ce qui explique la formation de ces deux derniers corps dans la décomposition de l'acide urique. Si l'on s'en tient à l'acide tartronique, on voit encore mieux la relation qui existe entre l'acide urique et l'acide lactique. En effet, on l'obtient facilement au moyen de l'acide trichlorolactique, il se prépare encore avec l'acide dibromopyruvique qui est le dérivé dibromé de l'acide cétonique correspondant à l'acide lactique, dont il dérive, par oxydation de la glycérine avec le permanganate. On l'obtient encore potassique, et enfin en oxydant l'acide oxycyanoglyoxylique.

Quant aux termes de la seconde série, qui donnent du glyocolle, on peut aussi les obtenir en partant de l'acide lactique. Nous avons déjà vu que l'acide tartronique n'était autre chose que l'acide lactodicarbonique, et qu'on le préparait au moyen de l'acide oxycyanoglyoxylique ; de plus, ce même acide chauffé donne du glycolide, qui n'est autre chose que l'éther anhydre de l'acide glycolique et son sel ammoniacal produit de la glycolamide sous l'influence de la chaleur. Le glyocolle prend naissance par l'action de l'ammoniaque sur les dérivés monohalogénés de l'acide acétique, par l'action de l'acide iodhydrique aqueux sur le cyanogène, par réduction, au moyen du zinc et de l'acide chlorhydrique, de l'éther cyanocarbonique en solution alcoolique (cet éther provient de la déshydratation de l'éther oxamique), enfin, il se forme lorsqu'on fait réagir le cyanure d'ammonium, en présence de l'acide chlorhydrique, sur le glyoxal par suite de production d'aldéhyde formique, réaction semblable à celle qui engendre l'alanine. Oxydé, le glyocolle donne de l'acide glycolique et enfin de l'acide oxalique.

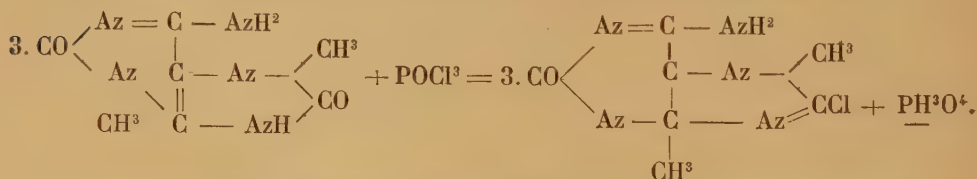
L'acide lactique peut être transformé en dérivés du glycol par l'intermédiaire de son dérivé trichloré. En effet, l'acide trichlorolactique traité par l'hydroxylamine donne de la glyoxime et par l'ammoniaque de la glycosine. Le premier de ces dérivés s'obtient aussi au moyen du glyoxal qu'il régénère par l'action des acides ; quant à la glycosine, il est certain que c'est un produit de condensation de la glyoxaline ou imidazol (β -diazol).



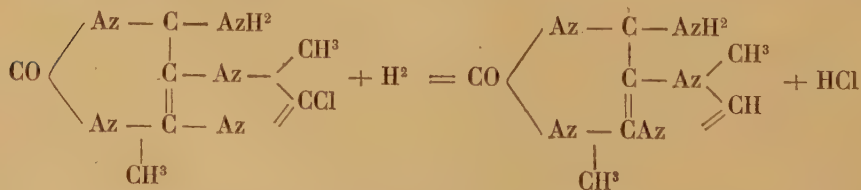
On sait que les diazols donnent par oxydation des oxamides, et la glyoxaline se produit par l'action de l'ammoniaque sur le glyoxal, c'est-à-dire sur la dialdéhyde ; or, l'acide lactique est un dérivé de l'aldéhyde. Outre les relations que nous venons de signaler entre l'acide urique et l'acide lactique, il en est encore d'autres que nous ne pouvons laisser de côté. D'abord bien qu'il se produise de grandes quantités d'acide lactique dans l'organisme, on ne trouve pas d'alanine dans l'organisme et cependant ce corps dérive d'un certain nombre d'albuminoïdes quand on les hydrate. Il faut donc qu'il ait disparu ou qu'alors il ne prenne pas naissance ; or, l'on sait que dans la synthèse de l'acide lactique au moyen du cyanure de potassium et de l'aldéhyde il se produit de l' α -méthylhydantoïne lorsque le cyanure employé contient du cyanate de potassium, or, nous avons vu plus haut la relation existant entre l'acide urique et l'hydantoïne. Bien mieux, on obtient la β -méthyl-hydantoïne en chauffant la sarcosine ou méthylglyocolle avec l'urée, ou par l'action de bases sur la créatinine, ou méthylglycynamidine, qui provient de la créatine ou mé-

thylglycocyamine par déshydratation, la créatine elle-même se prépare par combinaison du cyanamide et de la sarcosine. Or, la sarcosine ou méthylglycocolle est isomère avec l'alanine, elle en diffère en ce que le groupe méthyle au lieu d'être fixé sur le carbone est lié à l'azote. On sait depuis les recherches de Hofmann que l'on peut, sous l'influence de la chaleur, faire passer les groupes méthyles unis à l'azote dans le reste du carbure; on a ainsi transformé la méthylaniline en paratoluidine. Est-ce qu'une migration semblable ne se produirait pas? L'alanine elle-même se combine au cyanamide pour donner de l'isocréatine (alacréatine) d'où dérive l'isocréatinine qui par oxydation au moyen de l'oxyde de mercure donne de la guanidine, qui n'est autre chose que la carbodiamide imide. Cette guanidine est un des corps constituant de la guanine qui, par oxydation, donne de la xanthine, de telle sorte que l'on peut considérer la guanine comme de la xanthine dans laquelle un groupe urée est remplacé par un groupe guanidine. Enfin l'allantoïne est isomère avec le pyruvile ou diuréde pyruvique; nous avons indiqué ci-dessus les relations existant entre l'acide pyruvique, l'acide lactique et l'acide tartro-

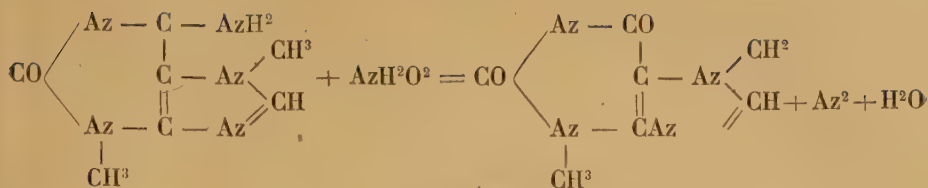
nique. Indépendamment de l'étroite parenté qui unit l'acide lactique à l'acide urique, il y a encore entre ce dernier et les bases xanthiques une relation que les récentes recherches de M. E. Fischer ont établie d'une manière définitive. En effet, par l'action de l'iodure de méthyle sur l'acide urique on obtient différents acides uriques alcoylés, et l'on arrive à remplacer les quatre atomes d'hydrogène des groupes imides par des méthyles. Les substitutions se font successivement et dans un ordre déterminé, et l'on obtient ainsi des dérivés de la xanthine. Ainsi l'acide triméthylurique (1.2.3) de Fischer est identique à l'hydroxycaféine. On peut arriver par une autre méthode à ces divers composés. Ainsi l'acide (3.7) diméthylurique est transformé en diméthylchloroxanthine au moyen du perchlorure de phosphore. Le chlore se substitue dans le groupe alloxanique, et on a la diméthyl (1.3) chloro (6) dioxy-purine (2.8). A une température plus élevée le produit perd un méthyle et se transforme en méthyl (7) trichloropurine (2.6.8). La diméthyl (3.7) chloro (6) dioxy-purine (2.8) traitée par l'ammoniaque perd son chlore, ce qui donne la diméthyl (3.7) amino (6) dioxy-purine (2.8), qui sous l'influence de l'oxychlorure de phosphore produit la diméthyl (3.7) amino (6) oxy (2) chloro (8) purine (1).



Par les agents réducteurs tels que l'acide iodhydrique, on obtient la diméthyl (3.7) amino (6) oxy-purine (2) qui, sous l'influence de l'acide azoteux, donne la théobromine.



(1) M. E. Fischer donne le nom de « Purine » au groupement $\text{C}^3\text{H}^4\text{Az}^4$.

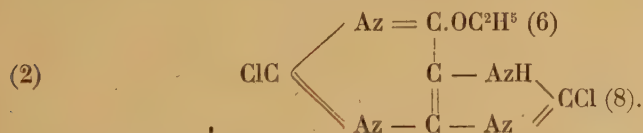


Théobromine.

En partant de la théobromine, on arrive à préparer l'hétéroxanthine, la paraxanthine et l'hypoxanthine méthylées. La théobromine (3.7) diméthylxanthine traitée par l'oxychlorure de phosphore perd un méthyl et engendre la (7) méthyl (2.6) dichloropurine qui, traitée par un alcali, se transforme en (7) méthyl (6) oxy (2) chloro-purine. Celle-ci chauffée avec l'acide chlorhydrique échange facilement son dernier atome de chlore contre de l'hydroxyle et par réduction, en présence de l'iodure de phosphonium remplace cet atome de chlore par l'hydrogène. On obtient dans la première réaction l'hétéroxanthine ((7) méthylxanthine) et par réduction la (7) méthyl-hypoxanthine. Si avant de saponifier ou de réduire la (7) méthyl (3) oxy (2) di chloro purine, ou la méthyle, on a la paraxanthine (1 : 7) diméthylxanthine et la (1 : 7) diméthylhypoxanthine. L'hétéroxanthine ci-dessus est identique avec l'hétéroxanthine étudiée par Krüger et Salomon, et par Boudzinski et Gottlieb. La (1.7) diméthylxanthine est identique avec la paraxanthine extraite de l'urine, la (7) méthylhypoxanthine était inconnue. Quant à la (1.7) diméthylhypoxanthine, elle paraît identique à celle décrite par Krüger.

Par un procédé analogue, c'est-à-dire en faisant réagir l'ammoniaque ou l'hydrazine sur les purines halogénées dans le noyau de l'alloxane, on obtient des amino ou hydrazinopurines substituées dans ce noyau. C'est ainsi qu'ont été préparées l'amino et l'hydrazinocaféine qui contiennent les groupes amine et hydrazine dans le noyau parabanique de la molécule, et que l'on est arrivé à la synthèse de l'adénine de Kossel. Ce dernier corps se produit par réduction de la dichloro (2 : 8) amino (6) purine tirée de la trichloropurine au moyen de l'acide iodhydrique concentré.

La trichloropurine, dont il vient d'être question, non méthylée, joue le rôle d'un acide fort, et forme des sels alcalins stables ; il en résulte que la capacité de cohésion des trois atomes de chlore est modifiée de telle sorte qu'en chauffant avec un alcali ce n'est pas l'atome de la position (8) mais celui de la position (6) qui est séparé le premier et remplacé par de l'oxygène. En employant un alcali, à la température du laboratoire, la trichloropurine donne, en solution alcoolique, l'éthoxy (6) dichloro (2.8) purine.

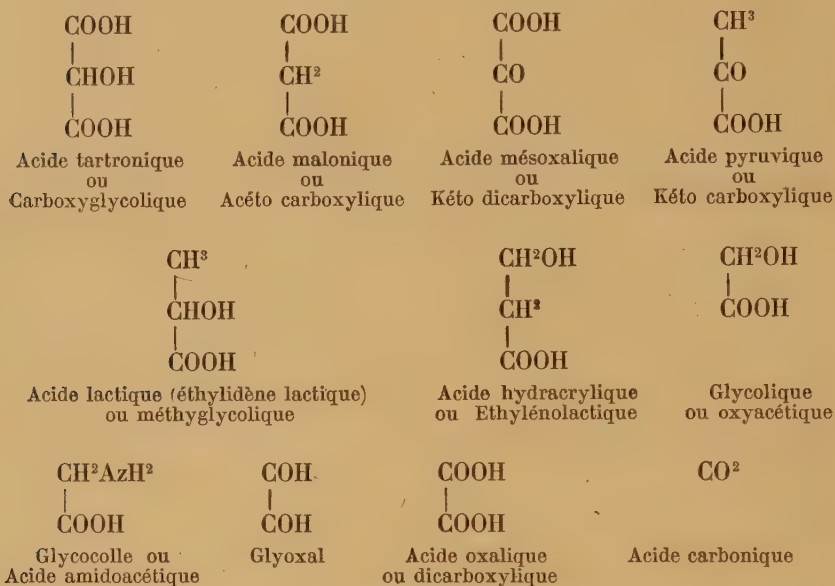


Chauffé avec de l'acide chlorhydrique, ce corps perd le groupe éthylique et se transforme en oxy (6) dichloro (2.8) purine, à l'aide de laquelle on peut obtenir par réduction, au moyen de l'acide iodhydrique, une oxy (6) purine identique à l'hypoxanthine naturelle. En chauffant à une température plus élevée avec de la soude alcoolique ou un autre alcali, on obtient une diéthoxy (2.6) chloro (8) purine, ce dernier corps, traité par l'acide chlorhydrique, perd ses deux groupes éthyliques, et donne la dioxy (2.6) chloro-purine qui, réduite, donne la dioxy-purine identique avec la xanthine naturelle. Jusqu'à présent,

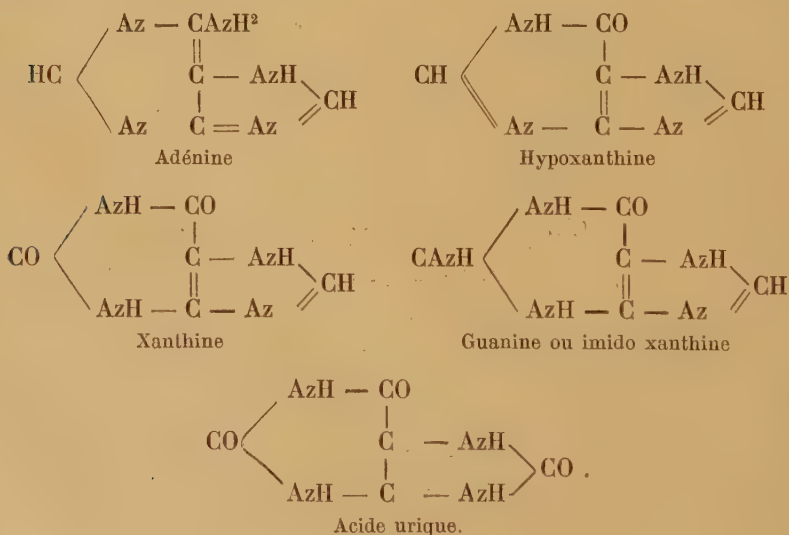
on était bien parvenu à transformer l'acide urique en xanthine et hypoxanthine par réduction au moyen de l'amalgame de sodium.

Nous venons donc d'établir les rapports qui existent entre l'acide urique et les bases xanthiques depuis l'adénine jusqu'à l'hypoxanthine par synthèse directe de ces derniers au moyen du dit acide.

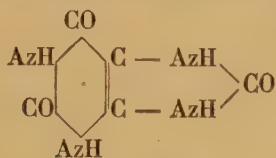
Pour résumer, nous aurons la série suivante d'une part :



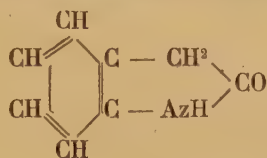
D'autre part, nous avons la série suivante qui montre les relations qui existent entre la xanthine, l'hypoxanthine, l'acide urique, l'adénine et la guanine.



D'après sa formation, l'acide urique présente quelques analogies avec les métadiazines et les glyoxalines. Il donne des urées composées, comme les glyoxalines donnent des oxamides : de plus, il donne de l'hydantoïne qui n'est autre qu'un dérivé dicétonique de la tétrahydro glyoxaline, et l'on peut considérer la malonylurée, l'alloxane et les uréides analogues comme des kétodérivés des hydrométadiazines. Du reste, nous verrons plus loin que l'on obtient l'acide urique en partant de l'éther acétylacétique, et de l'urée comme l'on obtient les oxymétadiazines ou oxypyrimidines par l'action des amidines grasses ou aromatiques sur le même éther ou sur ses analogues. Du reste, l'alloxane, traitée par un mélange de penta et d'oxy-chlorure de phosphore, donne la tétrachloro-pyrimidine $C^4Cl^4Az^2$. L'acide urique serait donc, en se plaçant à ce point de vue, une dikéto-tétrahydro-métadiazine-glyoxalidone.



Acide urique

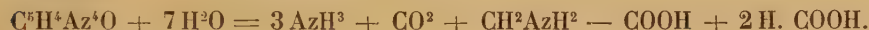


Oxindol

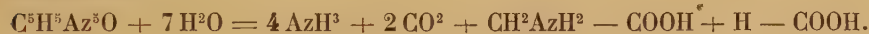
Enfin rappelons que, outre les réactions que nous avons indiquées ci-dessus, les dérivés xanthiques et l'acide urique fournissent les mêmes produits de décomposition et que, parmi eux, nous retrouvons le bi-oxyde de carbone et l'acide formique qui résultent aussi de la déshydratation de l'acide lactique.



Adénine



Hypoxanthine



Guanine



Xanthine



Acide urique

Synthèses de l'acide urique. — 1° Nous savons depuis les recherches de Strecker que l'acide urique traité par l'acide iodhydrique aqueux donne du glycocolle, de l'acide carbonique et de l'ammoniaque.



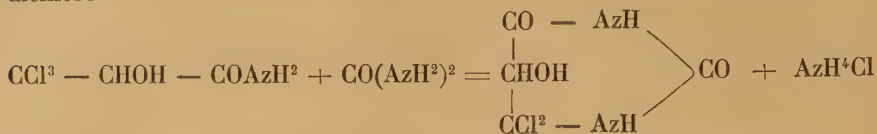
Horbaczewski a cherché à préparer synthétiquement l'acide urique en recombinaut les éléments que Strecker avait séparés. Pour cela, il chauffe entre 200°-230°C. du glycocolle et de l'urée.



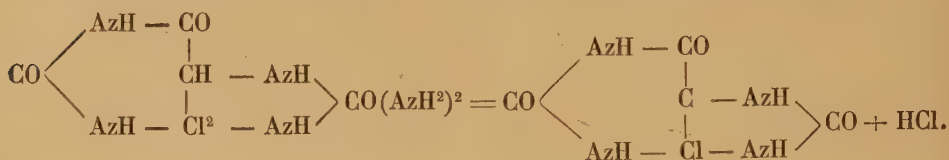
Cette synthèse a été contestée par Kossel qui prétend que c'est de la xanthine que l'on obtiendrait dans ces conditions. Horbaczewski a maintenu ses affirmations, cependant il est à remarquer que le glycocolle chauffé à 420° avec de l'urée donne de l'hydantoïne.

2° L'acide trichlorolactique, obtenu au moyen du chloral et du cyanure de

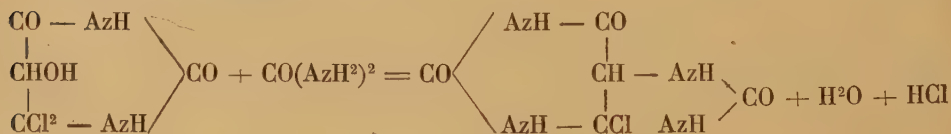
potassium, donne, avec de l'urée, l'acide urique. On part de la trichlorolactamide ; la réaction a lieu en deux phases. Il se forme d'abord un uréide dichloré



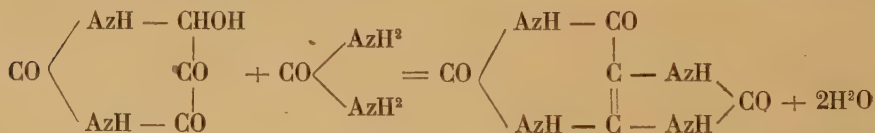
puis l'urée réagit sur l'uréide dichloré et donne une duréide monochloré,



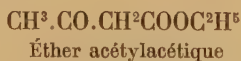
enfin ce dernier par perte d'acide chlorhydrique donne l'acide urique en créant une liaison éthylnique.



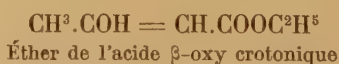
3° On obtient encore l'acide urique en traitant l'acide isodialurique par l'urée en présence de l'acide sulfurique.



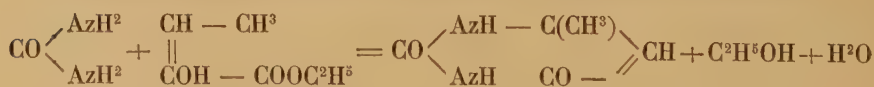
4° La synthèse précédente dérive de celle-ci. L'éther acétylacétique peut être considéré soit comme un composé à fonction cétonique soit comme un éther d'un acide β-oxycrotonique qui est une forme tautomère de la première.



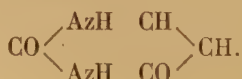
ou



Or, en faisant réagir l'urée sur ce composé, on obtient le méthyluracyle.



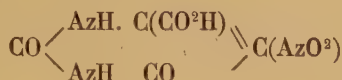
Le méthyluracyle est l'homologue supérieur de l'uracyle



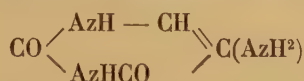
que l'on peut considérer comme dikéto tétrahydrométadiazine. Or cet ura-

cyle, qui n'est pas connu à l'état de liberté, est un dérivé de l'acide β -oxyacrylique $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}.\text{CO}^2\text{H}$, qui est lui-même très instable, se transformant rapidement en acide malonique, et que l'on obtient par l'action de la baryte sur l'éther β -chloroacrylique.

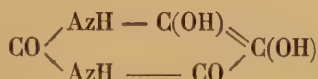
Le méthyluracyle, oxydé par l'acide azotique concentré, donne l'acide nitrouuracylcarbonique.



par oxydation du groupe méthyle et fixation d'un groupe nitré. Enfin, en enlevant le carboxyle et en réduisant le groupe nitré, on obtient l'amidouracyle



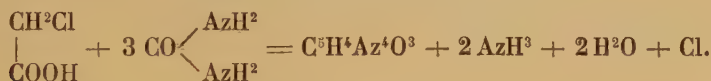
puis l'oxyuracyle ou acide isobarbiturique, lequel traité par l'eau bromée est transformé en acide isodialurique



enfin l'acide isodialurique, traité comme il a été dit ci-dessus, donne de l'acide urique.

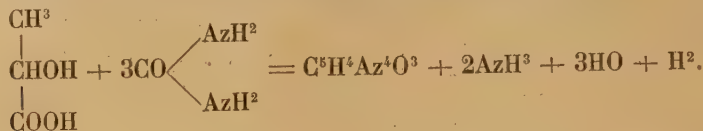
Les synthèses (2) et (4) sont intéressantes en ce qu'elles démontrent, d'une façon remarquable, l'étroite parenté qui existe entre l'acide urique et l'acide lactique. Si on considère l'uracyle comme l'uréide de l'acide β -oxyacrylique, on peut le rattacher à l'acide éthylinolactique qui, par ébullition avec de l'eau, donne de l'acide acrylique, dont l'éther β -chloré, ainsi que nous l'avons dit, produit l'acide β -oxyacrylique qui se change facilement en acide malonique.

5° En chauffant l'acide monochloracétique à une température de 200° environ avec de l'urée, on obtient encore de l'acide urique.



Cette synthèse revient en somme à celle au moyen du glycolle. Pour la réaliser, on chauffe par exemple 2 grammes d'acide acétique monochloré avec 3,80 d'urée bien sèche. On mélange bien intimement les deux substances, puis on place dans le bain d'huile et l'on chauffe entre 190° — 200° C. La masse solide fond, prend un aspect brunâtre, on retire du bain marie, on traite par une solution sodique au dixième. La liqueur qui a une couleur jaunâtre avec une fluorescence verte est additionnée d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, en quantité suffisante pour transformer en chlorure de sodium, la soude en excès. La liqueur se trouble un peu par suite de la formation d'urate d'ammonium. On y ajoute un mélange de nitrate d'argent et de mixture ammoniaco-magnésienne additionnée d'ammoniaque pour dissoudre le précipité de chlorure d'argent formé. Il se produit immédiatement un précipité gélatiniforme, on laisse déposer, on filtre et lave à la trompe, puis on décompose par le sulfure de sodium en chauffant légèrement et avec précaution pour ne pas amener de perte d'acide urique. On filtre, on décompose par l'acide chlorhydrique, l'acide urique cristallise après évaporation.

6° Nous avons essayé de préparer de l'acide urique par union directe de l'urée et de l'acide lactique en vertu de l'évaporation suivante



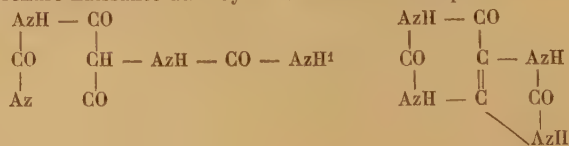
On chauffe pour cela 2 grammes d'acide lactique avec 4 grammes d'urée bien sèche à la température de 210° à 230°. Il se dégage de l'eau et de l'ammoniaque, puis quand la masse est devenue brunâtre et trouble, on reprend par l'eau bouillante, on laisse refroidir la liqueur qui est jaune avec une belle fluorescence verte. On filtre et on précipite par la solution de nitrate d'argent ammoniacal et la mixture magnésienne. On obtient précipité jaunâtre, la liqueur reste fluorescente. Le précipité filtré et lavé est décomposé par le sulfure de sodium. Après séparation de la liqueur par filtration, on obtient une solution très colorée qui, par évaporation, ne donne qu'un résidu dans lequel nous avons pu déceler l'acide urique. Nous avons repris par la soude le précipité formé après reprise par l'eau bouillante du produit de la réaction et refroidissement de la liqueur. La solution obtenue a été précipitée, après addition de chlorure d'ammonium, par le nitrate d'argent ammoniacal et la mixture magnésienne, il s'est produit un précipité floconneux d'où nous avons isolé une très petite quantité d'un corps qui a paru donner les réactions de l'acide urique, mais la proportion obtenue était si faible que nous n'avons pu poursuivre nos recherches et établir d'une façon certaine la nature du corps ainsi obtenu.

Si on reprend directement par la soude le produit de la réaction tout se dissout et l'addition de chlorure d'ammonium y produit un précipité, la liqueur sodique précipite par les acides. Si au lieu de reprendre par la soude on traite simplement par l'eau on obtient une liqueur qui précipite par le tannin, l'acide picrique, l'iodure de mercure et de potassium, l'acide phosphomolybdique, le réactif de Tanret, enfin le précipité argentique est soluble dans l'acide nitrique. Il est possible que le produit obtenu soit un dérivé azulmique; or, on sait depuis les recherches de M. Armand Gautier que l'azulmine donne par oxydation des dérivés xanthiques. Ajoutons que le nitrate mercurique produit aussi un précipité.

Quoiqu'il en soit, l'étude ci-dessus nécessite de nouvelles recherches et peut-être en opérant sur de plus grandes quantités arriverons-nous à obtenir des produits mieux définis.

Nous nous sommes longuement étendu sur les propriétés de l'acide urique et nous avons montré les relations qui existent entre ce corps et l'acide lactique ou ses dérivés, et l'on peut en conclure que dans l'organisme l'acide urique est susceptible de prendre naissance par synthèse et provenir de l'acide lactique; nous verrons, du reste, que la production de ces deux corps est en quelque sorte parallèle et que généralement ils s'accompagnent l'un et l'autre dans les divers organes où on les rencontre (1).

(1) La synthèse faite par MM. E. Fischer et Ach en partant de l'acide pseudo-urique obtenu par l'action du cyanate de potassium sur l'uramile est encore une preuve du lien de parenté entre l'acide urique et l'acide lactique. Elle montre, en outre, que l'acide urique peut prendre naissance au moyen de l'acide tartronique.



PRÉSENCE DES COMPOSÉS XANTHIQUES DANS LES VÉGÉTAUX

On a cru pendant longtemps que l'acide urique, ses dérivés et ses analogues n'étaient produits que par l'organisme animal ; cependant les recherches récentes ont prouvé que l'on rencontrait un certain nombre de ces composés dans les végétaux. Les premiers corps qui ont été isolés sont la caféine et la théobromine. L'étude de ces deux alcaloïdes a montré qu'ils appartenaient à la série urique. Nous avons fait voir plus haut comment on pouvait les obtenir en partant de l'acide urique. Mais ce ne sont pas les seuls dérivés xanthiques que l'on a trouvés dans les plantes. La guanine a été reconnue parmi les produits en solution dans l'eau de levure altérée. L'allantoïne existe dans les pousses de platanes qui se sont développées sur des branches séparées du végétal et placées dans l'eau. La proportion trouvée variait de 0,55 à 1 % dans les pousses séchées à l'air, d'après Schultze et Barbieri. La présence de ce même corps a été constatée dans les germes de froment par Richardson et Crampton : enfin Schultze et Bosshard ont signalé sa présence dans l'écorce d'*Osculus hypocastanum*.

Schutzenberger a trouvé de la sarcine dans la décoction aqueuse de levure ; Béchamp dans la liqueur provenant de l'évolution de la levure. Ce dernier fait a été confirmé par Schutzenberger qui a trouvé en même temps de la carnine, de la sarcine, de la xanthine et de la guanine. On ne peut attribuer la production de ces produits à une putréfaction, les liqueurs ayant été aseptisées par addition de créosote. D'après Kayser, certains vins contiennent de la sarcine, dont la présence a été encore signalée dans les spores de *Lycopodium*, les semences de poivre noir, le son de froment, les feuilles de thé. La xanthine a été trouvée dans quelques bézoards par Göbel, ainsi que dans les feuilles de thé. La production de xanthine dans l'organisme végétal peut s'interpréter de la façon suivante : M. Armand Gautier a obtenu synthétiquement la xanthine en chauffant en tube scellé de l'acide cyanhydrique, de l'eau et de l'acide acétique. Or, l'acide cyanhydrique est un corps assez répandu dans les végétaux. Les tribus des pruniers et des poiriers de la famille des Rosacées en contiennent une proportion assez forte. Dans beaucoup de cas cependant la quantité d'acide cyanhydrique est assez faible pour ne pouvoir être mise en évidence que par le réactif le plus sensible, celui de Schœnbein. Parmi les plantes qui fournissent de l'acide cyanhydrique citons les souches amylacées du cassave amer (*Manihot utilisima*-Pöhl) de la famille des Euphorbiacées qui donne le tapioca du Brésil. Une composée, le *Chardinia xeranthemoides* (Desfontaine) qui croît dans les régions voisines de la mer Caspienne, a été signalée par M. Eschler comme contenant de l'acide cyanhydrique. Les Français du Gabon avaient signalé, comme produisant cet acide, une plante de la famille des Oleinées, le *Ximenia Americana* L ; le fait a été confirmé par Ernst de Caracas, ville près de laquelle la plante est abondante. D'après M. Prestoé du jardin botanique de la Trinité, une plante de la famille des Convolvulacées, l'*Ipomœa dissecta* (Willd), qui croît dans cette île, contiendrait un suc à odeur très-prononcée d'acide cyanhydrique. Un champignon commun, l'*Agaricus Oreades*, Bolt, fournirait de l'acide cyanhydrique, suivant Lœsecke (*). On ignore comment cet acide peut se produire dans certains végétaux chez lesquels il a été signalé, car l'amygdaline, qui lui donne naissance, n'a été isolée que d'un très petit nombre de plantes appartenant au genre *Prunus* ou aux genres voisins. Ritthausen et Kreusler ont constaté l'absence

(1) Citons encore le *Pangium edule* de la famille des Bixacées qui contient 0,0713 pour 100 d'acide cyanhydrique et le *Lasia* de la famille des Aroïdées.

d'amygdaline dans les graines d'un *Vicia* qui cependant fournit de l'acide cyanhydrique et de l'huile essentielle d'amandes amères. Pour nous, ce composé se produit par l'action des alcalis sur la formaldoxime ou sur le trioxyméthylène qui prennent naissance par l'action de l'hydroxylamine sur l'aldéhyde formique, on sait que cet aldéhyde provient de la réduction de l'acide carbonique par la chlorophylle.

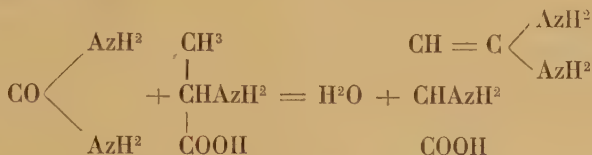
Il résulte de tous ces faits que la xanthine trouvée dans les plantes peut prendre naissance par un processus analogue à celui indiqué par M. Armand Gautier et qu'en conséquence, cette base peut être considérée comme un produit direct et non comme un produit de régression, il servira à la formation des albuminoïdes et surtout des soi-disant nucléïnes. Nous avons tenu à établir ce mode de production de la xanthine car nous le considérons nous-même comme un terme vers l'albumine et non vers l'urée.

Enfin l'adénine a été trouvée dans les feuilles de thé et dans la levure de bière.

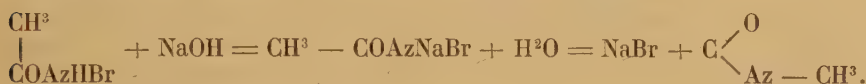
PRÉSENCE DES BASES XANTHIQUES ET CRÉATINIQUES DANS L'ORGANISME ANIMAL

La *Créatine* se trouve comme principe constitutif normal dans le suc des muscles lisses et striés de tous les animaux, dans le suc des faisceaux contractiles, dans la masse cérébrale, dans le tissu musculaire de l'utérus gravide, dans le muscle cardiaque, parfois aussi dans l'urine, dans le sang, dans le liquide amniotique et peut-être bien dans le lait, Commaille ayant trouvé de la créatine dans le petit-lait putréfié. Cette base augmente par une alimentation purement azotée de 16 % au-dessus de la moyenne pendant vingt-quatre heures d'après Meissner. Sarokow a démontré : 1° que la créatine se trouve en proportion beaucoup plus forte dans le tissu du cœur, qui est en travail continu, que dans les muscles lisses qui ne fonctionnent que d'une façon intermittente ; 2° que les muscles des animaux en activité en contiennent plus que ceux des animaux au repos ; 3° enfin que les muscles très fatigués ou tétanisés en renferment une très grande proportion. Voit, Stawrocki et Basler n'ont pas confirmé dans leurs recherches les conclusions de Sarokow, cependant Liebig a trouvé que les muscles d'un renard forcé à la chasse contenaient dix fois plus de créatine que ceux d'un renard apprivoisé. De ces faits est-il permis de conclure que la créatine est un produit de désassimilation du muscle. Cette question ne nous paraît pas encore bien élucidée. Voici pourquoi. Les recherches de Fick et Wislicenus ont démontré que pendant le travail musculaire c'étaient les hydrates de carbone qui étaient brûlés ; il résulterait de cela que le muscle ne consommerait pas ses matières azotées. Récemment M. Chauveau a confirmé les recherches des deux savants allemands. On s'est basé pour établir cette théorie sur les dosages de l'urée et de l'azote total excrétés par les urines. Est-il permis de dire que toute l'urée produite est éliminée et qu'il n'en reste pas dans l'organisme pour reproduire l'albumine ? S'il en était ainsi comment expliquer que le muscle se développe par le travail tandis qu'il s'atrophie, dégénère et se transforme en graisse par le repos ? S'il y a destruction des matières albuminoïdes celles-ci doivent donc être reconstituées. Nous trouvons dans le muscle en travail une augmentation d'autant plus grande de créatine que ce travail est plus violent, nous trouvons une production parallèle d'acide lactique. Où est donc la raison de ces deux faits, n'y a-t-il pas là une relation de cause à effet, n'est-ce pas parce qu'il y a augmentation d'acide lactique qu'il y a accroissement de la proportion de créatine ? Nous savons que la créatine se décompose en sarcosine ou méthylglycocolle et urée ; à son tour la sarcosine, par hydratation, donne de l'ammoniaque et de l'acide lactique. Or, on ne trouve ni sarcosine, ni méthylhydantoïne, qui est un produit de

dédoublément de la créatine, ni glycocole, ni alanine, dans le muscle. Ne semble-t-il pas rationnel d'admettre que l'acide lactique se transforme en alanine, qui, soit par transposition moléculaire, comme nous l'avons déjà indiqué plus haut en donnant du méthylglycocole, soit directement, produit de la créatine, suivant l'équation :



On objectera à cette manière de représenter la formation directe de la créatine par l'alanine qu'elle ne rend pas compte du dédoublément de cette dernière en urée et sarcosine. Nous répondrons que sous l'influence des alcalis il se produit souvent des transpositions moléculaires, que dans ces conditions, la bromamide, par exemple, donne de la méthyle-carbimide,



que le pyruvate d'aniline, par simple solution, se transforme en acide anilpyruvique.

Nous voyons donc déjà ici que l'acide lactique peut servir à des synthèses intra-organiques et donner naissance à des bases dérivées de l'urée, et si dans le cas qui nous occupe il est en excès, cela tient à ce que le glycogène dont il dérive presque entièrement et qui est en grande partie oxydé en produit une trop grande quantité et aussi à ce qu'il provient un peu de la régression des albuminoïdes. Quant à l'urée, elle se produit, sinon en totalité du moins en une certaine proportion dans le muscle comme l'ont démontré les recherches de Gréhant et Quinquaud.

L'Adénine existe dans tous les tissus animaux qui sont aptes à proliférer. On la trouve en très faible proportion dans les muscles à côté de la xanthine de l'hypoxanthine et de la guanine, cette proportion ne présente pas un demi millième de la viande et on ne la rencontre pas dans l'extrait de viande. Le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, l'urine de leucémiques (Stadthagen), les diverses glandes mais principalement le pancréas d'où Kossel l'a d'abord isolée, en contiennent. L'adénine donne, par oxydation, de l'hypoxanthine, on peut la considérer comme un dérivé de l'acide cyanhydrique 5 (CHAz) et si on se rappelle que la xanthine a été obtenue au moyen de ce dernier corps, on voit donc qu'il est possible de concevoir l'adénine comme pouvant avoir une origine synthétique et dériver de l'acide lactique. Cet acide donne par oxydation de l'acide acétique et de l'acide formique dont l'acide cyanhydrique est le nitrile. Du reste, l'adénine donne par réduction des produits dont la solution alcaline se change au contact de l'air en un corps jaune puis brun et ne serait sans doute, selon l'opinion de Kossel et de M. A. Gautier, autre chose que de l'acide azulmique. Nous avons mentionné à propos de la synthèse de l'acide urique un phénomène analogue produit par l'action de la chaleur sur un mélange d'urée et d'acide lactique. Enfin cette base est presque complètement transformée dans l'organisme puisque Kossel n'en a retrouvé que 0,14 dans l'urine d'un chien auquel il en avait fait absorber un gramme.

Nous ne savons rien sur le rôle de la Carnine $\text{C}^2\text{H}^2\text{Az}^2\text{O}$ dans l'organisme. Elle n'a été trouvée jusqu'à présent que dans l'extrait de viande, on n'a pas constaté sa présence dans le suc musculaire frais. Est-ce un produit d'alté-

ration qui a pris naissance pendant la préparation de l'extrait? Quoiqu'il en soit, le fait intéressant à signaler c'est que la carnine donne par oxydation de l'hypoxanthine.

L'*Allantoïne* découverte par Vauquelin et Buniva dans le liquide amniotique de la vache a été retrouvée par Lassaigne dans le liquide allantoidien. Elle a été rencontrée dans l'urine de veau allaité (Wöhler), dans celle de chien, de chat, à la suite d'un régime azoté régulier et souvent aussi après une alimentation variée ou au début de l'inanition (Meissner), dans l'urine de cobaye (Salkowski). On la trouve dans l'urine de nouveaux-nés huit jours après la naissance, dans celle des femmes enceintes et même dans l'urine de l'homme (Ziegler, Hermann, Gusserow et Pouchet) où elle apparaît après l'absorption de tannin (Schottin) et d'acide pyrogallique. Un régime très en graisse amène dans l'urine de chien et chat une augmentation d'allantoïne (Meissner et Joly), l'injection intraveineuse d'huile produit le même effet (Frerichs et Stödeler). Salkowski ayant voulu contrôler la présence de l'allantoïne dans l'urine de chien et de chat qu'avait signalée Meissner, Frerichs et Stödeler, a reconnu que ce corps n'y existe pas normalement. Il a constaté une augmentation de ce corps, d'acide oxalique et d'urée, après l'injection d'acide urique avec 4 grammes de ce dernier, et a retiré 1,42 gr. d'allantoïne. Dans un cas de diabète et dans un autre d'hystérie convulsive, il y avait aussi augmentation de l'allantoïne. Nauyn l'a trouvée dans un liquide de kyste ovarique et Moskattelli dans un liquide d'ascite provenant d'une cirrhose du foie.

La *Guanine* a été isolée pour la première fois du guano qui est formé par les excréments d'oiseaux de mer. Elle existe dans toutes les glandes, les poumons, le foie, le pancréas (Schérer), dans les excréments de l'araignée des jardins *Epéira Diadema* (Gorup-Besanez et Will), dans l'organe de Bojanus de *Anodonta cyanea*, dans les matières fécales du héron cendré (Hoppe-Seyler et Hoerter), dans les concrétions articulaires des pores arthritiques (Wirschow), dans les cellules pigmentaires de la peau des reptiles (Ewald et Krückenberg), dans les écailles irisées d'ablettes (Barreswill), dans la vessie natale des poissons (Voit). Suivant Capranica, le composé isolé par Barreswill et Voit serait constitué par un mélange de xanthine, de guanine et d'une petite proportion d'hypoxanthine. Il présente une grande analogie avec les ophtalmolithes que Réaumur a signalés dans la membrane choroïde des yeux de poissons, mais ces derniers ne renferment presque que de l'hypoxanthine et seulement une petite quantité de xanthine.

La *Guanine* n'existe pas dans l'urine et ce n'est que parce qu'on l'a confondue avec la xanthine qu'elle a été signalée. Cependant Piccard a constaté sa présence (0,0068) dans 100 centimètres cubes d'urine d'un porc nourri avec du son et véritablement intoxiqué.

La *Xanthine* est une des bases les plus répandues dans l'organisme, elle a été découverte dans un calcul urinaire par Marcet. Dans le règne végétal elle produit des dérivés remarquables tels que la caféine et la théobromine. Elle prend naissance par oxydation de la guanine et par réduction de l'acide urique. On la rencontre dans le tissu musculaire des mammifères et des poissons (0,025 à 0,156 pour 100), elle se trouve encore dans le guano. Sa présence a été constatée en très petite quantité dans l'urine de l'homme soumis à un régime mixte (0,025 à 0,032) pour 24 heures (Stadthagen). L'inanition, l'usage de pommades et de bains sulfureux déterminent une augmentation de la xanthine, d'après Dürr et Stromeyer. Elle augmente aussi, suivant M. Pouchet, dans la fièvre, dans les affections du système nerveux, dans un cas de pachyméningite le même chimiste a trouvé 0,15 de xanthine et 0,08 dans un cas de tabes dorsalis pour 24 heures. Il y a une augmentation notable dans la leucémie (0,005 à 0,159), de même que l'hypoxanthine, l'hétéroxanthine (Salomon) et l'adénine, Baginsky cite trois cas de néphrite infantile où la pro-

portion de xanthine a varié de 0,0028 à 0,0038 pour 100 centimètres cubes d'urine et pour la même quantité d'urine Bolmann a trouvé 0,004 à 0,006. Stadthagen signale le cas d'un chien dont l'urine contenait 57 grammes d'urée et 0,014 gr. de xanthine ; d'après le même auteur, l'urine d'un autre chien à la suite de l'absorption d'un kilogramme de viande de cheval, ne contenait que des traces de xanthine tandis qu'il y avait augmentation de l'hypoxanthine. Un litre d'urine d'un porc rhumatisant nourri avec du son, a donné à Pécile 0,0034 gr. de xanthine. M. A. Gautier en chauffant de la xanthine avec de l'acide cyanhydrique a obtenu de la méthylxanthine ; traitée par l'acide chlorhydrique à chaud la xanthine donne du glycocole, de l'ammoniaque, de l'acide formique et de l'acide carbonique. Nous avons déjà fait remarquer que l'acide lactique donnait, sous l'influence des oxydants, de l'acide acétique, auquel correspond le glycocole, de l'acide formique. Constatons cette analogie de décomposition.

L'*Hétéroxanthine* ou méthylxanthine a été trouvée par Salomon qui en a isolé 1 gramme de 1 000 litres d'urine. Ce chimiste a constaté sa présence dans l'urine de chien et dans l'urine de leucémique dans laquelle s'en trouva 45 milligrammes.

La *Paraxanthine* ($C^{15}H^{17}Az^6O^4$) a été découverte presque simultanément par Thudichum qui l'appela Uréthéobromine et par Salomon dans l'urine humaine, dont 1 200 litres lui fournirent 4,2 gr. de cette base ; elle n'a pu être décelée dans l'urine de leucémique qui avait donné de l'hétéroxanthine.

L'*Episcarcine* est une base qui existe en quantité infinitésimale dans l'urine humaine où l'a trouvée Balke pour la première fois, on a constaté aussi sa présence dans l'urine de porc et de bœuf (Salomon).

L'*Hypoxanthine* se rencontre dans la chair musculaire du cheval, du bœuf, dans les fibres musculaires du cœur de ces animaux, dans la rate du bœuf, dans le thymus du veau, dans les capsules surrénales, dans la masse cérébrale (?), dans le foie chez l'homme à la suite d'atrophie jaune. Salomon en a trouvé à l'état normal dans la moelle des os humains, dans le foie, la rate, le pancréas, ainsi que dans le sang de tous les cadavres, dans les globules blancs (?) Son absence dans le sang frais indique une oxydation trop rapide pendant la vie. Elle existe à l'état constant dans l'urine normale de l'homme, ainsi que dans celle de chien ; Salkowski a constaté son augmentation dans l'urine de leucémique. Suivant M. Pouchet qui a confirmé les recherches de Salkowski, sa proportion serait accrue dans la fièvre et les affections nerveuses. Thudichum l'a extraite de l'urine d'individus atteints d'affections hépatiques et rénales ; l'apparition de l'hypoxanthine en quantité appréciable serait, d'après Mosler, un signe caractéristique de la leucémie liénale. La proportion d'hypoxanthine contenue dans l'urine est très faible, puisque Salomon a dû opérer sur 500 litres d'urine pour la caractériser. L'hypoxanthine après son absorption ne reparait qu'en petite quantité dans l'urine. M. Gautier signale encore une base xanthique qu'il a isolée de l'extrait de viande. C'est la pseudo-xanthine $C^{12}H^{12}Az^6O$ qu'il pense devoir s'éliminer avec l'urine et que l'on a dû confondre avec la xanthine.

Indépendamment des bases que nous venons d'énumérer il en existe encore d'autres qui sont dérivées de la Créatinine ; nous parlerons d'abord de cette dernière.

La *Créatinine* dérive de la créatine par élimination d'une molécule d'eau ; c'est donc l'anhydride créatinique, c'est sous cette forme que la créatine est excrétée avec l'urine, faisons remarquer que la créatinine provient de la créatine par déshydratation, elle peut réciproquement reproduire la créatine par fixation d'eau ; c'est du reste ce qui se produit lorsqu'on fait bouillir un certain temps ses solutions ou bien quand on les chauffe avec de l'eau de chaux. A 100° sous l'influence de la baryte elle se dédouble en ammoniaque et mé-

thylhydantoïne. Les agents oxydants la transforment en acide oxalique et méthylguanidine ; elle se combine au chlorure de zinc pour donner un sel double cristallisé. La créatinine ne peut être considérée que comme principe constitutif de l'urine de l'homme, du chien, du cheval, du veau ; elle provient de la créatine qui se déshydrate dans le rein. On en a constaté dans le sang, mais sa présence n'est-elle que fortuite, et dans le liquide amniotique. L'organe électrique de la torpille en contiendrait d'après Schultze ; et Kuhne a signalé sa présence dans le tissu rénal. Elle existe dans l'urine de vache (Dessaigues), de cobaye (Koehler), de porc (Pécile), mais Meissner ne l'a pas trouvée dans les excréments d'oiseaux. La quantité de créatinine excrétée par un homme sain serait, d'après Neubauer, de 0,6 gr. à 1,3 par 24 heures pour 1500 à 1600 centimètres cubes d'urine, d'après Hofmann elle serait pour les uns de 0,681 en moyenne (min. : 0,519 ; max. : 0,810) et 0,96 pour les autres ; l'urine de femme en contient moins que celle d'homme ; celle des vieillards n'en contient que la moitié de la quantité éliminée par les adultes, enfin celles des nourrissons n'en renferme pas. Les nombres donnés par Johnson seraient plus élevés et varieraient de 1,7 gr. à 2,1 gr. La créatinine augmente dans l'alimentation carnée, dans les maladies aiguës, la fièvre intermittente, les périodes d'excitations maniaques, dans le diabète azoturique ; elle diminue dans la diète, le repos, les cachexies, la néphrite, l'urémie. Sénator signale son augmentation dans le tétanos.

Les autres bases dérivées de la créatinine ont été retirées de l'extrait de viande par M. Armand Gautier. Ce sont la *Crusocréatinine* $C^5H^8Az^4O$ qui diffère de la créatinine par le groupe CAZH qu'elle contient en plus ; ne serait-ce pas le nitrile créatinique ? la *Xanthocréatinine* $C^5H^{10}Az^4O$, l'*Amphicréatine* $C^5H^{13}Az^7O^3$ enfin deux bases qui diffèrent l'une de l'autre par les éléments de l'acide cyanhydrique. Grandis a isolé du foie de chiens âgés une nouvelle base qu'il a nommée Gérontine ($C^5H^{14}Az^2$) et qui serait identique avec les cristaux contenus dans les noyaux des cellules du foie.

PRÉSENCE DE L'ACIDE URIQUE DANS LA SÉRIE ANIMALE

L'acide urique existe normalement dans l'urine, chez l'homme bien portant. La quantité en 24 heures varie de 0,2 à 1 gramme, la proportion d'urée variant de 30 à 35 grammes. Il s'y trouve à l'état d'urates acides alcalins ou alcalino-terreux et surtout sous forme d'urate acide de soude mélangé à de l'acide libre qui se précipite sous forme cristalline rougeâtre, d'où son nom d'urate de soude briqueté soluble dans l'eau bouillante. On le rencontre dans le sang, suivant Scherer et Strecker il en existe 0,031 pour 1000 dans le sang de bœuf, Meissner l'a trouvé dans le sang de poule nourrie de viande, et, la proportion s'élevait jusqu'à 0,01 pour 100, d'après Von Schröder, lorsque cet animal absorbe de grandes quantités de viande et au moment de la digestion. Abeles a constaté la présence de l'acide urique dans le sang normal de l'homme mais en petite quantité. Cet acide a été trouvé dans la masse cérébrale, le poumon, le foie, le pancréas, la rate, les reins, les muscles, certaines sécrétions, la salive, le mucus nasal, bronchique et utéro-vaginal, dans la sueur. C'est surtout dans l'urine qu'il existe en proportion notable et c'est par les variations qu'il éprouve dans son élimination, que l'on se rend compte de celles auxquelles il est soumis dans l'organisme. Il est donc intéressant de passer en revue les modifications de l'urine dans la série animale, en ce qui concerne l'acide urique et les bases xanthiques et créatiniques.

URINE DES CARNIVORES

Elle ressemble beaucoup à celle de l'homme, elle contient surtout *beaucoup d'urée et une faible proportion d'acide urique*. L'urine de chat renferme, d'après Schmiedeberg, un composé albuminoïde précipitable par les acides, de l'allantoïne et de l'acide urique après une alimentation exclusive de viande. Celle de chien contient de l'acide urique et de l'acide kynurénique, toutefois ces principes font défaut quand l'animal est nourri exclusivement de pain et réapparaissent à la suite d'un jeûne prolongé. L'acide kynurénique est un acide oxyquinoléine carbonique. Il donne de l' α -oxy-quinoléine ou kynurine qui, par réduction, donne de la quinoléine. Par oxydation il donne l'acide o-benzamoxalique par perte d'acide carbonique et fixation d'oxygène.



Cet acide peut donc être considéré comme un dérivé de l'acide malonique qui donne avec l'o-amidobenzaldéhyde de l'acide α -oxy-quinoléine β carbonique ou acide carbostyrique carbonique, qui n'est autre certainement que l'acide kynurénique. Il est intéressant de faire remarquer à ce sujet que l'acide hippurique donne de l'isoquinoléine par réduction. D'après Voit et Riederer il existerait dans l'urine de chien, quel que soit le régime. Meissner ne l'a trouvé qu'à la suite d'une alimentation carnée et jamais pendant un régime purement végétal. Nauyn et Riess sont du même avis. Les recherches de Voit l'ont amené à conclure que l'acide urique n'existerait qu'à l'état de faibles traces dans l'urine du chien, Meissner au contraire prétend qu'il s'y trouve en proportions notables. Enfin Seegen dit que le sulfate de soude influe sur la sécrétion de l'acide kynurénique, Voit a contesté le fait. Il serait important de savoir si vraiment il n'existe pas d'acide urique dans l'urine du chien, et si l'acide hippurique s'y rencontre, car il pourrait bien être remplacé par l'acide kynurénique. On cite la présence de créatine, de créatinine, d'allantoïne et d'acide urique après l'ingestion de matières azotées. Hoppe-Seyler aurait trouvé de la cystine. Cette urine ainsi que celle du chat renfermerait des hyposulfites. Baumann prétend que la formation de l'acide kynurénique est indépendante de la putréfaction, Haagen ayant administré des aliments stérilisés en aurait trouvé une quantité moindre. Enfin, d'après Meissner, l'urine de chien soumis à un régime mixte contient de l'acide succinique, mais Salkowski a remarqué que la présence de cet acide n'est pas constante.

L'urine *de porc* est limpide et franchement alcaline comme celle des herbivores, elle contient de l'urée mais les *acides urique et hippurique* font défaut. Celle d'un porc nourri avec du son et présentant des symptômes d'empoisonnement contenait 0,0068 % de guanine, et 0,0034 % de xanthine il n'y avait pas traces de créatinine ; elle était faiblement acide.

URINE DES HERBIVORES

Cette urine est à réaction généralement alcaline, elle est trouble à cause de sa richesse en carbonates alcalins et alcalino-terreux. Elle contient de l'urée, de l'acide hippurique qui remplace l'acide urique ; cependant ce dernier existerait dans l'urine des herbivores suivant Dœnhardt, mais pas d'une manière constante. Les carbonates peuvent disparaître dans l'urine devenue acide chez des vaches alimentées avec de la paille de froment (Henneberg, Stohmann et Rautenberg) ces particularités ont été constatées par Ultzman dans l'urine d'autres animaux qui pâturaient ; la réaction acide s'est maintenue pendant trois

semaines, l'addition d'acétate de potasse, d'après Henneberg, aurait ramené l'alcalinité. L'urée est l'élément le plus abondant de l'urine de bœuf à la suite d'une alimentation riche en matières albuminoïdes, tandis que c'est l'acide hippurique qui prédomine quand l'alimentation est purement végétale, cependant l'urée est encore ici le principal élément azoté de l'urine.

Indépendamment des principes normaux de l'urine, celle de vache contient encore de l'inosite, de la taurine, de l'acide urique, des traces douteuses d'hypoxanthine (Dornhardt), des acides acétique et formique. L'urine de cheval contient de la pyrocatechine qui a été trouvée aussi dans celle de chien *soumis à une alimentation mixte mais qui disparaissait après alimentation exclusivement composée de viande*. Si l'on soumet des onnivores et des carnivores à un régime exclusivement végétal, leur urine prend les caractères de celle des herbivores ; elle devient trouble, alcaline, riche en carbonates alcalins, l'acide hippurique apparaît tandis que l'acide urique disparaît ainsi que les phosphates. Si, au contraire, les herbivores sont soumis à une alimentation azotée leur urine devient semblable à celle des carnivores. Chez les jeunes veaux, par exemple, quand ils sont allaités, l'urine est claire, renferme de l'acide urique, de la créatinine, de l'allantoïne, des phosphates terreux, s'ils sont fourragés leur urine prend les caractères de celle des herbivores.

Les *Chauves-souris* d'Egypte produisent des excréments dans lesquelles on trouve des masses arrondies contenant pour 100 p. : jusqu'à 1,25 d'acide urique, 15,45 de phosphate de soude, 2,55 de créatine et 77,80 d'urée, les excréments des chauves-souris de nos pays ne sont formées que de tels ammoniacaux et élytres d'insectes.

L'urine des *Oiseaux* est très riche en acide urique et en urates ; la majeure partie de leurs excréments qui sont mélangés à l'urine est formée d'acide urique libre, mélangé d'un peu d'urate d'ammonium. Les oiseaux nourris de chair et de graines secrètent une urine contenant de l'urée dont la proportion est plus grande dans le premier cas que dans le second. Meissner a observé le même fait pour la créatine. La guanine a été trouvée dans l'urine de héron par Hœrter.

L'acide benzoïque ne se transforme pas chez la poule en acide hippurique. (Sheppard). Le fait que nous signalons est remarquable, car on avait émis l'hypothèse que l'acide hippurique se produisait toujours dans l'absorption de composés aromatiques contenant le groupe (C^6H^5). On a même expliqué que l'augmentation de l'acide hippurique à la suite d'absorption de baies de myrtilles, de mûres, de prunes reine-claude, était due à la présence d'acide quinique, cependant l'asperge jouit de la même propriété. Lautemann est le premier qui a émis cette hypothèse de l'action de l'acide quinique, mais les recherches de MM. Mettschersky, Meissner et Sheppard contredisent cette hypothèse. Il est un fait certain, c'est que la production d'acide hippurique dépend de la nature des aliments et, d'après Sheppard et Meissner, ce serait la partie cuticulaire, cellulosique et ligneuse des plantes qui lui donneraient naissance. Du reste, les hydrates de carbone, ainsi que l'a démontré Hoppe-Seyler, se transforment en pyrocatechine, et ce produit est contenu dans un grand nombre de végétaux : ces dérivés carbonés, entre autres les sucres, donnent de l'acide protocatéchique lorsqu'on les oxyde avec la liqueur cupropotassique, et même on trouve parmi les produits obtenus des dérivés caféiques. On se demande comment alors l'acide urique est remplacé par l'acide hippurique, chez les herbivores, et on se demande aussi pourquoi l'acide pyrogallique et le tannin donnent au contraire de l'allantoïne dérivé-urique. Nous verrons plus loin comment on peut expliquer cette formation.

Les *Reptiles* secrètent une urine contenant surtout de l'acide urique, avec des urates acides de potassium, de sodium et d'ammonium, un peu d'urée et du phosphate de calcium. L'urine des Sauriens contient aussi de l'acide urique

en majeure partie à l'état libre, celle des crocodiles renferme en outre une petite quantité d'urée (Hoppe-Seyler), celle des tortues, des iguanes, contiennent de l'urée, de l'acide urique, de l'acide hippurique, des chlorures, des sulfates et une trace d'acide phosphorique. Si l'on compare l'urine des oiseaux à celle des reptiles on constate qu'elles renferment toutes les deux une abondante proportion d'acide urique tandis que l'urée fait presque défaut. D'après Minkowski, l'urée ne représenterait que 2 à 4 % de l'azote total de l'urine des oiseaux. Les deux genres d'animaux présentent ce caractère commun c'est qu'ils ont la peau couverte chez les uns de plumes et chez les autres d'écailles, ce qui la rend imperméable et empêche les échanges cutanés, tels que la respiration. Ils diffèrent cependant sous le rapport de la respiration pulmonaire et de la chaleur qu'ils dégagent. Les oiseaux ont une respiration double, c'est-à-dire qu'ils sont munis de sacs aériens au nombre de neuf ; un claviculaire, deux cervicaux, quatre diaphragmatiques, deux abdominaux ; ces sacs sont en relation avec les poumons par cinq divisions bronchiques et quand les uns se vident les autres se remplissent, comme un soufflet de maréchal. En outre, les bronches communiquent avec les os, de telle sorte que ces derniers sont remplis d'air. La respiration est donc très-active, la circulation ne l'est pas moins puisque le cœur donne 120 pulsations à la minute ; et par suite la température du corps est élevée à 42° et est conservée par la mauvaise conductibilité des plumes. Ces animaux chez lesquels les oxydations doivent être très actives ne fournissent presque que de l'acide urique, comme matière azotée de l'urine. Chez les reptiles, au contraire, la respiration est lente, les poumons sont tantôt placés dans une seule cavité (sauriens), tantôt ils sont subdivisés en un certain nombre de poches (chéloniens), enfin, il n'en existe qu'un bien développé, tandis que l'autre est atrophié (Ophidiens). La circulation est incomplète, le cœur n'est constitué que par un seul ventricule et deux oreillettes (sauriens et chéloniens), ou bien il existe deux poches ventriculaires, mais il y a communication entre l'aorte et le ventricule droit (sang veineux) au moyen d'un canal artériel qui part de ce dernier (crocodiliens). Le cœur du serpent ne donne que 24 pulsations et la chaleur que ces animaux dégagent se maintient en équilibre avec la température ambiante ; ce sont des animaux à sang froid ; enfin ils ont le corps couvert d'écailles, de telle sorte que les fonctions de la peau sont nulles, on a cependant trouvé de la guanine dans les cellules pigmentaires cutanées. Il existe dans les muscles et les cavités articulaires de l'*Alligator Sclerops* des concrétions blanches d'acide urique (Pagenstecher et Carius). Liebig a trouvé aussi de l'acide lactique dans les muscles de caïman.

L'urine des *Lépidoptères*, des *Chenilles*, ainsi que celle des *Vertébrés inférieurs*, renferme principalement de l'acide urique. Le liquide alcalin sécrété par les vers à soie au moment de se mettre en cocon est formé en majeure partie d'urate de potassium ; le produit qu'il abandonne au moment de son éclosion, sous forme de papillon, renferme plus de 30 % d'un mélange d'acide urique, de potasse, d'acide phosphorique.

L'urine des *Arachnides* contient de la guanine.

Le liquide contenu dans les culs-de-sac péritonéaux des *Céphalopodes*, surtout des poulpes et des calmars, et que l'on considère comme de l'urine (Mayer) tient en suspension des petits rhomboédres rouge carmin, qui sont constitués par de l'acide urique (Siebold, Krohn et Harless) d'après, P. Bert, on retrouverait ce produit dans l'urine des sèches, mais non dans celle des poulpes communs et des nautilus. Huxley prétend que ces concrétions seraient formées en majeure partie par du carbonate de chaux, et M. Frédéricq les considère comme résultant d'un mélange de xanthine et de guanine.

VARIATIONS DE L'ACIDE URIQUE CHEZ L'HOMME

Nous avons déjà indiqué quelles étaient les proportions d'acide urique contenues dans l'urine humaine, et dans quels organes on le rencontrait habituellement. Nous allons étudier maintenant les variations qu'il éprouve dans l'état de santé et dans l'état de maladie.

Variations physiologiques. — C'est par la détermination de la quantité d'acide urique excrété par l'urine que l'on juge des variations qu'il subit dans l'économie. Ranke a conclu de ses recherches que l'élimination de ce composé présente autant de régularité que les autres éléments de l'urine.

Influence de l'âge et du sexe. — D'après Lecanu et Ranke, l'âge, le sexe, le poids, la taille de l'individu seraient sans influence sur l'excrétion de l'acide urique.

Cependant on a constaté que la proportion éliminée variait suivant le sexe et suivant l'âge, elle est plus faible chez la femme que chez l'homme, chez les nouveaux-nés elle est encore plus forte que chez l'adulte :

Homme.	0 gr. 596	} par 24 heures.
Femme.	0 » 566	
Nouveau-né, jusqu'à	1 »	

l'enfant qui vient de naître élimine une quantité d'acide urique qui représente 7 à 8 % d'azote total, tandis que chez l'homme elle n'est que de 1 à 2 %. Cette proportion continue à augmenter jusqu'au 3^e jour de la naissance, puis diminue graduellement (Ruge, Biedermann, Hofmeier, Martin) ; cependant chez les jeunes enfants (2 à 9 ans) l'excrétion est encore considérable, 0,10 gr. à 0,27 pour 5,1 gr. à 10,8 gr. d'urée et pour un poids de 9,7 k. à 20,6 k. (Pfeiffer) (1).

Influence du régime alimentaire. — L'alimentation influe d'une façon remarquable sur l'élimination de l'acide urique, chez le même individu. Un régime exclusivement carné en augmente la proportion qui s'élève de 1,50gr. à 2 grammes et même plus, une alimentation végétale la fait descendre à 0,30 gr. (Ranke, Bunge). Lehmann et Schultze ont comparé les variations produites par le régime animalisé et par le régime végétal, ils sont arrivés aux résultats suivants : pour 24 heures :

Régime Carné		Régime végétal
Ranke (1858) indique	0,88	0,65
	2,11	0,24 (inanition)
Lehmann	1,40	1,00
Schultze (1889)	1,24	0,88 (régime mixte)
Bunge (1890)	1,398	0,253

Ces chiffres montrent que l'on n'est pas encore bien fixé sur l'influence produite par l'alimentation. Cependant il est à remarquer que le régime carné diminue l'alcalinité normale du sang et augmente l'acidité de l'urine par la production d'acide sulfurique produite par la destruction des albuminoïdes, tandis que le régime végétal augmente l'alcalinité. Il y a parallèlement dans le premier cas augmentation de l'activité de l'urine et dans le second accroissement de son alcalinité. Les acides forts agissent comme le régime carné, c'est-à-dire produisent une excrétion plus abondante de l'acide urique, tandis que

(1) Faisons remarquer que chez l'enfant la proportion d'urée est plus considérable que chez l'adulte.

les alcalins agissent d'une façon inverse, il y a donc analogie entre l'alimentation animale et l'absorption des acides, et entre le régime végétal et l'absorption d'alcalins. Le carbonate de sodium à la dose de 3 à 9 grammes, produit une diminution de l'acide urique qui va même jusqu'à la suppression presque totale, il y a en même temps une diminution du volume de l'urine émise (Münck). En continuant l'emploi de ce sel pendant plusieurs jours, l'acide urique revient de nouveau à la normale (Münch).

Il y a, pendant l'inanition, une diminution de l'acide urique, qui se maintient pendant tout le temps de l'abstinence, et atteint un minimum fixe.

L'usage prolongé de café, vin de champagne, et autres excitants de ce genre, ainsi que l'emploi de boissons alcooliques provoquent une augmentation d'acide urique, qui se traduit par la formation de sédiments.

Kock et Meissner, ont signalé une augmentation de l'acide urique à la suite d'un régime très gras et après l'absorption de malate de chaux ⁽¹⁾. Camerer a constaté que l'azote urinaire des bases xanthiques ainsi que celui de l'acide urique, augmente sensiblement après l'ingestion de végétaux, particulièrement de légumes verts et de fruits. Ajoutons à cela l'augmentation de l'acide urique après l'absorption de grandes quantités d'eau comme boisson. Gorup-Besanez considère les résultats obtenus par Genth à ce sujet, comme inexacts et reposant sur des erreurs d'observations. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de tout cela.

Influence du moment de la journée. — La quantité d'acide urique éliminée varie avec les heures de la journée. Elle augmente après les repas, atteint un maximum peu de temps après, puis elle décroît jusqu'à un minimum qui subsiste jusqu'au prochain repas. Pendant la nuit et le matin, il y a diminution ; à ce moment se produit un minimum qui n'est jamais atteint dans la journée (Ranké et Schultzen).

Influence du travail musculaire et de la fatigue. — On ne sait pas encore au juste quelle est l'influence exercée sur la sécrétion urique par le travail musculaire. Ranké admet qu'il se produit une augmentation de l'acide urique à la suite d'exercices corporels violents, d'une grande fatigue musculaire accompagnée de transpiration cutanée. Speck est du même avis, mais Lehmann n'aurait pas constaté de variation, d'autres prétendent ; au contraire, qu'il y a diminution. Horbaczewski et Canera affirment qu'un travail musculaire considérable, une marche forcée par exemple fait monter l'acide urique, tandis que le repos produit une diminution.

RAPPORT DE L'ACIDE URIQUE A L'URÉE

Si l'on admet que l'acide urique provient d'un arrêt dans le dédoublement des matières albuminoïdes, il doit y avoir un rapport inverse dans l'élimination de ces deux corps. Cependant Ranké n'est pas arrivé à ce résultat ; souvent il a constaté qu'il y avait simultanément augmentation ou diminution des deux composés. Ce savant fait observer, avec juste raison, qu'il est difficile de se rendre compte de l'augmentation de l'urée aux dépens de l'acide urique, l'urée subissant elle-même de grandes variations diurnes pour que cette différence résultant de l'oxydation de 50 centigrammes d'acide urique puisse mo-

(1) La production de l'acide urique à partir des graisses peut avoir deux origines. 1^o) La glycérine qui donne de l'acide lactique. 2^o) Les acides adipique et succinique qui donnent de l'acide propionique et par suite de l'acide lactique (éthylénolactique) Quant au malate de calcium il peut donner naissance à de l'acide urique parce qu'il dérive de l'acide succinique ou bien encore parce que l'acide malique donnerait par fermentation de l'acide lactique ; ce dernier fait cependant a été contesté.

diffier le dosage. Cependant certains auteurs ont cherché à déterminer le rapport existant entre l'acide urique et l'urée éliminés en 24 heures ; les résultats auxquels ils sont arrivés sont bien peu concordants et montrent que ce rapport est très variable. Vogel indique comme moyenne $\frac{1}{43}$ ou $2,2\%$, Salkowsky de son côté prétend que le rapport $\frac{1}{40}$ est plus exact et plus normal. Camerer lui attribue la valeur $\frac{1}{33}$ ou $2,8\%$ et $\frac{1}{37}$ ou $1,74\%$ pour celui de l'acide urique à l'azote total. Chez l'homme en état de santé et suivant un régime mixte Herter et Smith ont trouvé le rapport $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$ égal à $\frac{1}{43}$ ou $\frac{1}{63}$. Herringham et Davies ont trouvé pour l'alimentation mixte le nombre $\frac{1}{32}$ et pour l'alimentation végétal $\frac{1}{38}$. D'après Camerer l'âge exercerait une influence marquée sur le rapport $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$ pour cet auteur il serait égal à $\frac{2,8}{100}$ en moyenne chez l'adulte ; à $\frac{2,10}{100}$, chez l'enfant et qu'il augmente chez un nourrisson de 10 mois jusqu'à $\frac{4,6}{100}$, de plus toujours, d'après Camerer, le rapport acide urique à urée augmenterait ainsi que celui de l'azote xanthique à l'azote urique, la cause de cette augmentation serait due à l'absorption plus considérable de végétaux.

Haig admet pour le rapport de l'acide urique à l'urée, la valeur $\frac{1}{33}$ qui serait presque constante aussi bien dans l'état de santé que dans l'état de maladie. Lorsqu'il diminue et atteint $\frac{1}{40}$, c'est qu'il reste de l'acide urique dans l'organisme, soit dans la rate, le foie, les articulations, la peau qui jouerait d'après Pfeiffer un rôle important dans la rétention de l'acide urique ; s'il augmente et monte à $\frac{1}{20}$ il y a plus d'acide urique excrété que de formé dans l'organisme, c'est-à-dire que l'acide *tenu en réserve* se redissout et s'élimine de l'organisme. Cette hypothèse nous paraît quelque peu hasardée, et n'explique rien du tout. Autant se contenter des explications de Molière sur les propriétés dormitives de l'opium. Du reste, il faut remarquer que Herringham et Davies ont, par leurs recherches, fortement ébranlé la théorie de Haig. Ces auteurs ont démontré que l'excrétion de l'acide urique est plus grande avec un régime mixte qu'avec une alimentation végétale, cette dernière coïncidant avec une acidité urinaire plus faible que celle du régime mixte ; ils ont trouvé que pour un régime mixte de 16 jours consécutifs le rapport acide urique à urée était égal à $\frac{1}{32}$ et pour un régime végétal à $\frac{1}{38}$, tandis que dans le premier cas l'acidité urinaire était de 45 grains et dans le second de 38 grains. Bunge cite le fait d'un jeune homme bien portant nourri exclusivement de pain, chez lequel le rapport $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$ était égal à $\frac{1}{82}$ tandis qu'avec une alimentation animalisée, il était de $\frac{1}{48}$. Enfin Ritter a trouvé les nombres suivants pour le rapport $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$ se rapportant à une période de 24 heures.

Régime animal	$\frac{1}{36}$
Régime mixte	$\frac{1}{27,5}$
Régime végétal	$\frac{1}{22}$

On peut donc conclure de toutes ces recherches : 1^o) que l'excrétion de l'acide urique augmente quand l'acidité urinaire indique, par sa diminution, une augmentation correspondante de l'alcalinité du sang, 2^o) Que plus l'alimentation est azotée plus les rapports $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$ et $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Azote total}}$ diminuent, tandis que le rapport $\frac{\text{Urée}}{\text{Azote total}}$ croît ; le régime mixte produit une moins grande diminu-

tion du rapport $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$. Salkowsky n'ajoute aucune importance à ce rapport ; car il est trop variable, et parce que les causes de cette variation nous sont inconnues.

VARIATION DE L'ACIDE URIQUE SOUS L'INFLUENCE DES AGENTS MÉDICAMENTEUX.

De nombreuses contradictions existent relativement à l'influence exercée par les agents médicamenteux sur l'élimination de l'acide urique.

L'augmentation de l'acide urique se produit par l'absorption des produits suivants :

Les *carbonates, phosphates, borates*, c'est-à-dire les sels à réaction alcaline, parmi lesquels ceux de potassium, de calcium, ont une action beaucoup moins énergique que ceux du sodium, et ceux de magnésium ont une influence encore moindre (Pfeiffer). Les sulfates et les chlorures ne produisent pas le même effet. Le carbonate de lithine à la dose de 0,40 à 0,50 provoque une élimination sensible de l'urée et de l'acide urique (Gorsky). Les sels à acides organiques susceptibles, tels que l'acétate de sodium, de donner naissance à des carbonates produisent chez le chien une augmentation de la sécrétion urique. Salkowski admet que c'est parce que c'est par suite d'une diminution de l'oxydation que cette élimination a lieu. L'acide salicylique et le salicylate de soude ont une action semblable (Haig, Herter et Smith, Pfeiffer, Lécorché et Talamon). Nous avons montré qu'en effet le salicylate de sodium provoquait une augmentation de l'acide urique ; cependant Marrot prétend le contraire. Les préparations opiacées, l'antipyrine, l'antifébrine, la pilocarpine (Marès) dont l'influence s'expliquerait par suite d'une augmentation du nombre des globules blancs ; la glycérine libre, l'acide oxalique, les oxalates alcalins, le café, le chocolat (A. Gautier), sans doute par suite de transformation de la caféine en acide urique ; d'après Draggendorf la caféine est en grande partie détruite dans l'organisme et cependant la sécrétion azotée n'est ni augmentée ni diminuée (Voit). L'eau oxygénée augmente au début la sécrétion urique (Ritter), la colchicine (Haig), la glycérine libre, produit aussi une excrétion plus grande d'acide urique. Nous ne saurions accepter les conclusions de MM. Horbaczewski et Canera, qui prétendent que la glycérine sous forme de corps gras ne donne pas d'acide urique, puisque ces corps se dédoublent en glycérine et acide gras ; or, une partie et la plus importante de la glycérine est libérée, de plus M. Hanriot a démontré qu'il existe dans le sang un ferment qu'il appelait la lipase qui saponifie le corps gras. Du reste, il faudrait administrer 860 grammes de corps gras chimiquement purs pour obtenir 92 grammes de glycérine, or il est peu probable que les graisses, sur lesquelles on a expérimenté, fussent dans un état de pureté suffisant pour donner à poids égal la proportion de glycérine fournie par la saponification d'un corps pur. Du reste, la glycérine joue certainement un grand rôle dans la production de l'acide urique, car elle donne naissance à l'acide lactique. En outre les recherches de Meissner et Kock contredisent absolument les assertions de MM. Horbaczewski et Canera et se concilient mieux avec les données chimiques. Citons encore les bains d'eau chaude (Marrot) qui doublent l'excrétion. Les bains de vapeur qui la triplent et dont l'action se continue pendant plusieurs jours, suivant Frey et Heiligenthal. Mach a constaté que l'hypoxanthine administrée à des oiseaux se transforme en acide urique.

L'excrétion diminue sous l'influence des arsénicaux, des sels ferrugineux et plombiques (Haig) le sulfate de soude, l'iodure de potassium. Von Jaksh prétend que l'alcool sous forme de vin et de bière diminue l'excrétion urique ; cette observation doit être basée sur des dosages défectueux, car nous

avons toujours constaté une augmentation de ce corps et une diminution d'urée chez les alcooliques dont nous avons eu les urines à examiner, quand leur foie n'était pas atteint de cirrhose. La caféine, l'antipyrine, la quinine, la thalline, diminuent la proportion d'acide urique. Les inhalations d'oxygène pur sont sans action sur la sécrétion de l'urée et de l'acide urique (Krafft), ainsi que l'absorption à doses modérées des acides malique, tartrique et lactique (Hermann). Nous avons trouvé une augmentation d'acide urique après ingestion d'acide lactique et de lactate d'ammoniaque, Haig prétend que le carbonate de lithine diminue l'excrétion urique, voilà un résultat qui n'est pas d'accord avec les idées adoptées par les pharmacologistes. Genth, que, nous avons cité plus haut, admet que l'absorption d'une quantité notable d'eau produit une augmentation de l'excrétion urique, Bouchardal, puis Hanriot ont adopté les conclusions de Genth, l'ingestion de cinq litres d'eau par jour diminuerait, d'après Hanriot, et même abolirait la sécrétion urique. M. Robin et M. Debove entreprirent de nouvelles recherches sur ce sujet et arrivèrent à des résultats contradictoires. Nous nous demandons en effet comment l'eau pure en grande quantité peut influencer sur les processus chimiques intraorganiques. Nos tissus sont saturés d'eau, ils en contiennent jusqu'à 75 et 80 %, il est à supposer que ce n'est pas celle que l'on absorbera qui sera susceptible d'augmenter la proportion qui existe dans l'économie. Elle sera éliminée et si l'on a constaté une augmentation soit de l'urée soit de l'acide urique, c'est certainement par suite d'un phénomène d'entraînement mécanique. Schöndorf a établi du reste l'inexactitude des allégations de Genth. Coignard a établi que dans les cas où il y avait exagération de la quantité d'acide urique excrété, l'usage des alcalins la faisait diminuer tandis que l'urée augmentait. Nous avons déjà signalé l'influence du carbonate sodique.

Notons encore les faits suivants qui montrent combien il faut être prudent dans des recherches comme celles qui nous occupent Mosler, Seegen, Genth et Neubauer ont constaté que l'usage des eaux sulfatées sodiques chaudes de Friederichschall; des eaux carbonatées sulfatées sodiques de Carlsbad, ainsi que des eaux salées de Wiesbaden, diminuaient la sécrétion urique. Le bicarbonate de sodium, à des doses comprises entre deux et quatre grammes, seraient sans action suivant Séverin; tandis que l'ingestion de 30 grammes d'acétate de sodium produirait une diminution. Enfin on a préconisé l'emploi de différents médicaments nouveaux, véritables spécifiques contre la gravelle, au dire de leurs inventeurs, telles sont la pipérazine, la lysidine, l'urécidine. Or les recherches faites pour établir la valeur thérapeutique de ces produits ont démontré que leur action était non seulement nulle, mais pouvait être dangereuse. Ainsi l'acide urique n'a ni diminué ni augmenté même après absorption de 46 grammes de lysidine en 15 jours et 32 grammes en 3 jours (Klemperer et Zeissig). Au contraire, ce corps est susceptible par son passage dans l'urine de provoquer la précipitation de l'acide urique et par conséquent produire la lithiase rénale, au lieu de la combattre; et dire que la lysidine et autres ont été employés à cause de la solubilité de leurs urates, cela prouve que l'on ne saurait montrer trop de prudence dans l'emploi de tous ces médicaments nouveaux, que chaque jour on lance comme jouissant de propriétés curatives étonnantes. Ce ne sont là la plupart du temps que des agents dangereux, comme la thalline, la kairine, la kairoline, la naphthaline, etc., qui détruisent les globules sanguins ou provoquent des ulcérations de la cornée. Du reste théoriquement ces résultats expérimentaux étaient à prévoir, car les lois des équilibres chimiques montrent que lorsque plusieurs bases se trouvent en présence d'un même acide, ces bases se partagent cet acide en raison des masses qu'elles représentent. Or comme les quantités de lysidine, lithine et autres, sont très faibles en comparaison de celles de soude qui existent dans l'organisme, la proportion d'acide urique qui se comblera à ces

bases sera on ne peut plus minimes. D'après Pœhl la spermine provoquerait une oxydation plus énergique et diminuerait l'acide urique en facilitant sa transformation en urée.

On voit par les faits que nous venons d'exposer, combien sont contradictoires les résultats trouvés relativement à l'action des agents médicamenteux sur l'excrétion de l'acide urique. Cela tient à deux causes principales : la première c'est que les expériences n'ont pas été faites dans les mêmes conditions, ou ont été mal conduites, la deuxième c'est que l'élimination de l'acide urique est soumise à des variations physiologiques dont la cause est inconnue. Nous-mêmes, nous avons constaté, par les résultats que nous avons relatés plus haut, que l'excrétion urique pouvait différer suivant l'état de l'organisme, après l'absorption de salicylate. Ainsi dans la première série d'essais, nous avons éliminé une plus forte quantité d'acide urique pour la même dose de salicylate, que dans la deuxième série, cependant notre régime alimentaire n'avait pas changé. Du reste, nous avons eu plusieurs fois à analyser des urines d'arthritiques et nous avons observé des variations très grandes d'acide urique. Ce qui nous a le plus frappé c'est l'augmentation de l'acidité et de la proportion de phosphates, sans que la proportion d'acide urique fût accrue ; en outre dans un cas caractérisé par une lithiase intestinale à peu près certaine, il y avait une forte quantité de potasse, à côté d'une proportion d'acide urique normale, et d'une augmentation des phosphates. Est-ce que l'acidité très grande observée était due à de l'acide lactique ou de l'acide oxalique, je n'ai pu m'en rendre compte. Peut-être y aurait-il sinon un moyen de diagnostiquer l'arthristisme, ou du moins d'avoir un renseignement important en déterminant l'acidité et en dosant les phosphates. Il n'y a rien d'étonnant à ce que l'acidité urinaire soit augmentée, car l'on sait que les affections stomacales sont un des symptômes les plus constants de la diathèse arthritique et qu'en outre l'hyperchlorhydrie existe presque constamment, il résulte donc qu'il y a production d'un excès d'acide. D'où peut donc provenir cette hyperacidité ? Ne pourrait-on pas admettre qu'il se passe un phénomène identique dans le rein et que cet organe produit par voie dialytique une dissociation d'un phosphate tel que le phosphate de chaux, par exemple, qui perdrait deux équivalents de base et qui, passant à l'état de monophosphate, produit une réaction acide. Cela expliquerait pourquoi, ainsi que nous l'avons observé, la saturation de l'acide nécessitait plus d'alcali en présence des méthyle-orange qu'en présence de la phtaléine et surtout du tournesol, qui a paru le moins sensible des indicateurs. Il y a là des éléments de recherches nouvelles qui peuvent présenter un certain intérêt pratique.

Enfin la sarcosine introduite dans l'organisme passe en moyenne partie dans l'urine sans altération, une faible portion se transforme en urée (Salkowski). Schiffer prétend qu'un cinquième se transforme en méthylhydantoïne, tandis qu'une trace passe à l'état de méthylurée. Schultzen, après avoir injecté à un chien de la sarcosine n'avait pas trouvé d'urée dans son urine, mais cette dernière était remplacée par une série de corps dont l'azote total représentait celui de l'urée absente ; chez les poules il constate le même fait pour l'acide urique.

Variations de la sécrétion de l'acide urique dans les maladies. — Nous venons de voir quelle est l'influence de divers agents sur la sécrétion urique, voyons quelle est celle exercée par les diverses maladies :

L'augmentation de l'acide urique se produit :

1° Dans les maladies qui dépendent de ce que l'on appelle la *diathèse urique* ; qui sont la *goutte*, l'*arthritisme*, le *rhumatisme articulaire aigu*, l'*obésité*.

Dans les états *fébriles*, la *pneumonie*, *péricardite*, *bronchite*, *capillaire*, *pleurésie*, *tuberculose*, en un mot dans toutes les affections dans lesquelles

existent des troubles respiratoires, il y a en même temps changement dans les proportions d'urée.

Dans la *leucocythémie*, l'*anémie*, les affections diverses de la *rate*, la *cirrhose du foie* (Horbaczewski) et la *dyspepsie*, avec ou sans participation du foie, la *néphrite parenchymateuse* chronique (Bartels), dans les *inflammations* et *brûlures de la peau*, pendant le *stade initial de la coqueluche* (Blumenthal).

Dans l'*épilepsie*, la *chorée*, la *neurasthénie* et la *migraine* (Herter et Smith). Haig attribue les accès d'*épilepsie*, de *migraine*, de *dépression cérébrale* à une *accumulation interne de l'acide urique*.

Dans l'*empoisonnement par le phosphore* expérimental ou accidentel, dans l'*intoxication par l'oxyde de carbone*; dans ce dernier cas, Bartels a trouvé le rapport $\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$ égal à 1/27 et 1/38.

Dans les *fièvres intermittentes*, la quantité d'acide urique excrétée pendant la période de froid et de chaud reste la même, le maximum apparaît quelques heures après le paroxysme. On retrouve parfois une petite augmentation d'urine quelques jours après l'accès (Ranké). L'*acide urique diminue*, dans l'*anémie*, la *chlorose*, l'*ostéomalacie*, la *lèpre*, dans le stade d'amélioration du *rhumatisme articulaire aigu*, dans le *rhumatisme chronique* (Marrot), dans la *maladie d'Addison*, dans les *tumeurs chroniques de la rate*, la *néphrite interstitielle*, l'*atrophie musculaire progressive*, la *pseudo-hypertrophie musculaire* (Jakubowitsch), la *scarlatine grave*.

Dans la *Cystinurie*. La cystine existe normalement dans l'urine, le foie, les reins, la sueur; Goldmann et Baumann, l'ont trouvée en plus forte proportion dans l'urine d'un chien intoxiqué par le phosphore. La cystinurie augmente après l'ingestion des légumineuses, des choux, du poisson, des huîtres, elle diminue sous l'influence des acides et des sels organiques. Ebstein a observé après un repas de lentilles une augmentation de cystine, et Lœbisch, sous l'influence du régime végétal. Bartels et Mester ont contesté ces résultats. Picchini et Conti citent un cas de cystinurie où la cystine s'élevait jusqu'à 0,24 par 24 heure, la diète lactée l'augmentait, la diète carnée. L'eau de Vichy, le carbonate de lithine, se montraient sans influence. Niemann a constaté la diminution de l'acide urique et de l'acide sulfurique urinaire dans un cas de cystinurie. Il y a donc une certaine relation entre l'excrétion urique et la cystinurie, du reste cette dernière s'observe chez les individus jeunes et d'âge viril, et au-delà de 50 à 60 ans elle devient rare (1). Les hommes y sont plus sujets que les femmes. Elle a été observée par Ebstein deux semaines après la disparition des accidents produits par un rhumatisme articulaire compliqué d'albuminurie, enfin elle a été rencontrée accidentellement dans les affections chlorotiques, anémiques, scrofuleuses et névralgiques. Faisons remarquer que Bartels, Lœbisch, Ebstein, Stadthgen et Leo contredisent les assertions de Stromeyer, Prout, VENABLES, Willis, Beadle, qui ont constaté la diminution de l'acide urique dans la cystinurie; Picchini et Conti prétendent même qu'il y a augmentation, et suivant Leo, il n'y aurait aucun changement chez le cystinurique, dans les mutations qui se produisent dans l'état normal après un travail exagéré ou par une alimentation azotée. La diminution de l'acide urique paraît être un fait acquis.

L'*acide urique diminue encore* :

Dans l'*empoisonnement chronique par le plomb* (Gaucher) et l'*intoxication aiguë* par le chromate de potassium (Klimesch).

(1)

THÉORIES SUR LA FORMATION DE L'ACIDE URIQUE

Lorsqu'on étudie les variations que subit l'excrétion de l'acide urique on constate : 1° Qu'elle augmente avec une alimentation carnée, et dans tous les cas où la destruction des matières albuminoïdes est activée. 2° Qu'elle est en quelque sorte parallèle de l'excrétion de l'urée. Du reste, les recherches chimiques nous ont démontré que l'acide urique était un diurétique qui, comme produit ultime de son oxydation donne naissance à de l'urée, et à du glyco-colle. Sa synthèse à partir des composés auxquels sa décomposition a donné naissance, le font considérer comme un dérivé du glyco-colle. Notons que dans la production synthétique de l'acide urique par le procédé indiqué il se dégage trois molécules d'azote sous forme d'ammoniaque provenant d'une molécule d'urée et du groupe amide du glyco-colle ; il en résulte donc que sur les trois molécules d'urée employées, deux entrent sous forme d'imide, tandis que la troisième n'y entre que par son groupe carbonyle, ses deux résidus amides se dégageant de telle sorte que le procédé revient donc à fixer une molécule de carbone oxydé et deux molécules d'urée, et, par conséquent, à transformer d'abord le glyco-colle en homologue supérieur, puis en uréide. Cette manière d'interpréter la réaction est du reste confirmée par la synthèse de l'acide urique au moyen de l'acide trichlorolactique.

Quoiqu'il en soit, l'acide urique peut donc être considéré comme un dérivé de l'urée et des acides amidés, glyco-colle, alanine, etc. Or, la décomposition des matières albuminoïdes donne naissance à ces derniers composés, que l'on retrouve dans l'organisme. Frerichs et Wöhler qui ont étudié les transformations qu'éprouve l'acide urique lorsqu'on l'ingère à des animaux ont reconnu que son absorption n'augmente pas son apparition dans l'urine, mais fournit une plus forte proportion d'urée et d'acide oxalique. Le même fait a été constaté chez l'homme par MM. Neubauer et Stockwis, et par Zabelin, chez les chiens ; enfin Salkowski a reconnu la présence de l'allantoïne dans l'urine des chiens soumis au même traitement. Après avoir soumis un chien à un régime azoté, dont la proportion de viande était de 1,500 kg., Zabelin a constaté que la quantité d'azote des urines et des excréments correspondait exactement à celle des aliments. Ces expériences ont été suivies pendant cinq jours. L'addition d'acide urique augmentait l'excrétion de l'urée, *mais en même temps, l'acide urique lui-même apparaissait dans les excréments*. L'azote de l'excès d'urée et de l'acide urique correspondait à peu près aux 14,7 gr. d'acide urique administrés à l'animal pendant les cinq jours. Il n'y avait ni allantoïne ni acide oxalique, en conséquence l'acide urique s'était dédoublé en urée et acide carbonique. Gallois n'a pas confirmé les recherches de Frerichs et Wöhler, non plus que celles de Neubauer, Stockwis et Zabelin. Il est à remarquer, ainsi que le démontrent les recherches de Riess, Nauyn et Meissner, que l'urée ne provient pas exclusivement de l'acide urique et des dérivés xanthiques.

Toutefois nous pensons que juger de la production de l'acide urique par la quantité excrétée par l'urine n'est pas rationnel, car la peau en sécrète et plus la fonction de cette dernière est active plus elle en produit. Chez les animaux où cet organe est imperméable, la quantité d'acide urique sécrétée par l'urine est bien plus considérable que chez les autres.

Il résulte des faits ci-dessus que l'acide urique a été considéré comme un produit de dédoublement des albuminoïdes, c'est-à-dire comme un terme de passage entre ces derniers et l'urée, en un mot, comme un produit de déchet. Pourquoi en serait-il ainsi ? pour quelle raison l'acide urique échapperait-il à la décomposition complète et ne serait-il pas transformé dans les termes ultimes de décomposition urée et acide carbonique ou oxalique. On ne saurait

alléguer que c'est parce que l'organisme ne peut faire cette transformation ; les expériences de Frerichs, Wehler et autres démontrent, malgré les objections de Gallois, qu'il en est autrement. Cet acide doit donc jouer un rôle dans l'organisme, quel est ce rôle, c'est ce que jusqu'à ce jour l'on n'a pas encore découvert, parce qu'on a considéré ce corps comme un déchet, puisqu'on le retrouve dans l'urine, comme si l'on avait le droit de tirer une conclusion pareille d'un fait dont les causes nous sont inconnues. La bile que l'on retrouve dans les matières fécales joue pourtant un rôle dans l'organisme et même ce rôle est assez important. Non-seulement elle est indispensable à la digestion, mais encore elle est en partie résorbée, et aide à la nutrition. En effet, un chien, chez lequel on détourne la bile au moyen d'une fistule, s'amaigrit, en outre, le système pileux est dans un grand état de souffrance, les poils sèchent, s'atrophient et tombent ; cela, sans doute, par suite de la perte en soufre que subit l'organisme. On sait que la bile contient de l'acide taurocholique et que Drechsel y a découvert un nouveau corps, la jécorine, qui est à la fois phosphoré et sulfuré, ce composé ne saurait provenir de l'hémoglobine. Enfin l'urée elle-même n'est pas un produit de transformation directe ; son origine paraît résulter d'une déshydratation ; il y a donc dans le foie des ferments de synthèse qui produisent l'urée comme il y en a un qui produit le glycogène. Cependant rien ne nous prouve qu'il en soit ainsi, et qu'il ne se forme pas d'abord une sulfourée et voici pourquoi. On trouve dans l'organisme, de l'acide sulfocyanique, en outre l'urine de chat et même dans celle du chien de l'acide hyposulfureux, on sait que l'on obtient du sulfocyanure de potassium en traitant le cyanure par l'hyposulfite. Or la sulfocarbamide donne par oxydation du cyanamide, qui, par hydratation, donne de l'urée ; mais le cyanamide combiné au méthylglycocolle fournit de la créatine, tandis qu'avec l'ammoniaque il produit de la guanidine, qui est un produit de dédoublement de la guanine. On peut encore faire remarquer que la taurine ou acide amido-éthylène sulfureux s'obtient par un procédé analogue à celui qui fournit l'acide urique en partant de l'acide monochloracétique et du glycocolle, c'est-à-dire par l'action de l'ammoniaque sur l'acide monochloracétylsulfonique. L'acide acétique qui entre dans la constitution de ce corps peut provenir de plusieurs sources : de l'acide lactique ou de l'alcool, or, on trouve ces deux corps dans le foie. d'après les recherches de Béchamp, qui a démontré que l'alcool existait dans tous les organes. On voit donc par quel enchaînement on peut arriver aux composés les plus complexes en partant de corps à molécules très simples ; du reste, nous trouvons encore une démonstration de ce fait dans les synthèses de matières colloïdes et albuminoïdes (?) faites par Grimaux, Pickering, Schutzenberger et Lilienfeld. L'organisme peut donc, par un processus que nous ignorons encore, arriver à reconstruire les molécules très complexes qu'il a détruites et c'est en cela que consiste l'assimilation. Dans les plantes nous voyons l'embryon dédoubler les matières amylacées qu'il contient et les transformer en tissus divers ; bien plus, l'œuf qui ne reçoit aucun aliment du dehors, produit un être à tissus et à organes bien différenciés ; ces transformations n'ont donc pu se faire que par une série de synthèses successives formées aux dépens des seuls éléments contenus dans l'œuf.

On a longtemps considéré les dérivés xanthiques comme des produits d'origine exclusivement animale. Aujourd'hui on a reconnu que ces corps se rencontrent dans le régime végétal. On a isolé de l'hypoxanthine de l'allantoïne et des dérivés xanthiques de diverses plantes ; la caféine et la théobromine sont les représentants de cette série les plus connus produits par l'organisme végétal. Dans quelles parties de la plante les a-t-on trouvées ? dans la feuille, les pousses, les bourgeons, les fruits, les semences, les spores, etc. C'est-à-dire dans des organes où l'activité vitale est la plus grande, dans ceux chez les-

quels doit être concentrée toute l'énergie du végétal et qui doivent avoir accumulé la plus grande somme d'éléments possible, de manière à permettre le développement de la future plante. On les rencontre dans l'organe qui se forme le dernier et qui est l'*ultima ratio* de l'existence de l'individu qui lui a donné naissance et aux dépens duquel il s'accroît jusqu'au moment où les matières qu'il aura accumulées seront arrivées à un état chimique qui doit en faire un aliment pour l'embryon. Cet organe contient la vie à l'état latent jusqu'au moment où une occasion favorable à son développement se produira, tandis que la plante qui l'a engendré périra ou entrera dans un état de torpeur plus ou moins long. Comment donc considérer que les composés chimiques contenus dans cette plante en germe sont en partie des produits de régression.

Du reste, les expériences de Raulin sur *l'Aspergillus niger* nous démontrent qu'une plante peut de toute pièce former des matières organiques azotées, puisqu'il a cultivé ce champignon dans un liquide ne contenant que des matières minérales. Le végétal s'est développé et a fructifié, il a donc produit des substances qui constitueront la matière nucléaire et protoplasmique des nouveaux individus qui ont pris naissance. Pasteur, Béchamp et Schutzenberger ont trouvé que la levûre privée de nourriture proliférait ; ils n'ont observé, dans l'aspect de la levûre et dans son mode de prolifération, rien, qui traduisit un changement d'existence. Pendant l'autophagie les produits formés sont les mêmes que dans l'alimentation. Or, il est à noter que dans les deux cas il y a diminution de l'azote insoluble et augmentation de l'azote soluble et que dans la vie normale ces phénomènes sont plus accentués que dans l'autophagie ; en outre, la prolifération est plus considérable, et le poids de la levûre s'est accru, tandis que dans le second cas il a diminué. Il n'y a pas eu fixation d'azote extérieur puisqu'il y a une légère déperdition de cet élément. Il faut donc que la matière azotée insoluble se soit solubilisée pour être transformée de nouveau en partie en substance solide et vivante et en partie en réserve alimentaire, de manière à constituer les jeunes globules qui ont pris naissance. Quels sont donc les termes intermédiaires par lesquels passe l'azote pour se produire la matière organisée. M. Duclaux avoue que, à ce sujet, nous sommes dans l'ignorance absolue. Cependant constatons un fait, c'est que parmi les produits trouvés dans l'extrait de levûre ordinaire on trouve des dérivés xanthiques ; on en rencontre aussi, en plus grande quantité, dans les produits de l'autophagie. Ne serait-il pas possible d'admettre que s'il y a davantage de ces dérivés dans ce dernier cas, c'est que la levûre tirant de son propre fond toute l'énergie nécessaire aux phénomènes chimiques qui se produisent et épuisant sa réserve de potentiel n'est plus capable de transformer en produits plus complexes les combinaisons simples qui résultent de la transformation de sa matière azotée. Du reste, notons ce fait qu'il y a dans l'autophagie perte d'une proposition très appréciable de carbone, de telle sorte que le rapport existant entre ce dernier et l'azote pour reconstituer la matière solide et vivante ne subsistant plus, une partie des molécules azotées simples qui se sont formées, ne trouvant plus suffisamment de carbone ne peuvent se transformer en molécules plus complexes. Si, en outre, nous nous reportons aux travaux de M. Mayer, nous remarquons que l'allantoïne se rapproche, par son activité, des sels ammoniacaux, que l'urée elle-même peut alimenter une fermentation très lente. De plus, MM. Bialoblocki et Rosler ont établi que la guanine est aussi active que la pepsine de Wasmann qui donne des fermentations promptes et régulières, et qu'il en est de même de l'acide urique. On voit donc par là que les dérivés xanthiques et l'acide urique peuvent servir à la nutrition d'éléments cellulaires et qu'ils peuvent, par suite, être considérés comme une des formes intermédiaires par lesquelles passent certaines matières azotées, telles que l'albumine, la caséine, la fibrine, qui ainsi que le fait remarquer M. Duclaux, ne peuvent être utilisées qu'après avoir été modifiées et rendues solubles

lorsqu'elles ne le sont pas. Nous pourrions citer encore beaucoup d'exemples tels que la fixation directe de l'azote par les plantes ; mais contentons-nous de rappeler que les acides amidés peuvent servir d'agent de nutrition de la plante. L'asparagine, par exemple, d'après les recherches de M. F. Meunier, peut servir au développement de la plante, car ce savant a constaté que chez les haricots, les pois, les fèves, etc., lorsque la germination est un peu avancée l'asparagine disparaît chez la jeune plante exposée à la lumière, du reste, nous savons que cet acide amidé est absorbé par certains microbes, que la leucine, si elle n'est pas très propre à l'alimentation de la levûre, nourrit très bien le mycoderme du vin et les végétations cryptogamiques ainsi que l'a établi Mayer. Or, on trouve de l'asparagine dans un grand nombre de végétaux, surtout dans les graines, il est à remarquer que c'est surtout quand les plantes ont crû à l'obscurité ou quand elles sont étiolées, c'est-à-dire quand la nutrition est défectueuse, qu'elle s'accumule, on en a rencontré dans la racine de guimauve ; quant à la leucine, on ne l'a signalée que dans *l'Agaricus muscarius*.

En conséquence, voici des corps que l'on considère comme des produits de régression et qui cependant sont assimilés par les plantes même chez lesquelles on les rencontre. N'est-il pas permis de dire que ces dérivés sont plutôt des produits de réserve, d'autant plus que Pickering et Lilienfeld sont arrivés à faire des matières analogues aux albuminoïdes en partant de ces corps. Pourquoi donc ne pas considérer à leur tour les composés xanthiques comme des corps de ce genre ? tant que nous n'aurons pas étudié le mode d'élimination de ces corps chez les plantes, tant que nous ne nous serons pas rendu compte du fait que ces produits restent localisés et s'accumulent, il n'est donc pas permis de dire que ce sont des déchets. Si on retrouve une plus grande quantité d'asparagine dans les plantes étiolées, cela indique que ces dernières n'ont pas assez d'énergie pour pouvoir arriver à la décomposer ou à la transformer en produits plus complexes.

Il ne faut pas alléguer que la cellule végétale diffère de la cellule animale au point de ne pouvoir comparer leur mode de nutrition. Car nous trouvons chez l'une comme chez l'autre les mêmes produits, des lécithines, de la choline, de la cholestérine, etc., ce qui indique qu'elles possèdent la même constitution chimique, mais qu'elles ne se différencient que par un phénomène d'isomérisation ou par la symétrie et la dissymétrie de leur structure. Du reste, les travaux d'Emile Fischer sur les enzymes nous montrent que l'amygdaline est décomposée, comme on le sait, en glucose acide cyanhydrique et aldéhyde benzoïque par l'émulsine, tandis qu'avec l'enzyme de la levûre de bière, elle produit du glucose et donne lieu à la formation du glucoside du nitrile amygdalique qui n'est pas attaqué par l'enzyme de la levûre, mais que l'émulsine décompose en nitrile formique et benzylal. D'autre part, M. G. Bertrand a montré que les considérations stéréochimiques peuvent être appliquées à l'action des enzymes sur les produits qu'elles transforment, car ce chimiste a constaté que la laccase agissait sur les alcools polyvalents d'une manière ou d'une autre, suivant leur configuration. Du reste, E. Fischer a conclu de ses propres recherches qu'il doit y avoir une relation entre la structure stéréochimique d'un corps et celle de l'enzyme qui le dédouble. Indépendamment de ces considérations relatives à l'action des zymases, il y en a d'autres à retenir, parmi lesquelles, l'accoutumance est une des principales. M. Effront a démontré que la levûre de bière qui est tuée par certaines doses de fluorure de sodium ou d'acide fluorhydrique finit par s'habituer à ces doses si on la cultive dans des liquides contenant des quantités progressives de ces corps. Il en est de même d'autres agents de fermentation. Eh bien, ne trouvons-nous pas que notre organisme finit peu à peu à s'accoutumer à certains poisons, de telle sorte que l'on peut arriver à en absorber de hautes doses. Cette accoutumance sera peut-être la pierre d'achoppement contre laquelle viendra se heurter l'application

de l'antisepsie à la médication interne. Enfin, signalons les recherches de MM. Dubourg et Dienert sur la fermentation des polysaccharides ; elles démontrent qu'une levûre incapable de faire fermenter un sucre, peut l'hydrolyser, si auparavant on l'a cultivée dans une solution du sucre sur lequel elle agit, additionnée du sucre sur lequel elle n'a pas d'action. En outre, comme nous l'avons déjà fait remarquer, les réactifs sont susceptibles de modifier la constitution des corps. MM. Lobry de Bruyn et Van Eckenstein ont démontré que le glucose, le mannose et le fructose étaient susceptibles de se transformer l'un dans l'autre quand on les chauffait avec des alcalis. M. Boeyer a lui-même fait voir que la quinoléine pouvait provoquer des changements moléculaires et isomériser les corps ; pour ce savant il se produirait une migration intramoléculaire de l'oxygène d'un atôme de carbone à l'autre ; or, nous savons par les recherches de M. A. Gautier que sous l'influence de la cellule vivante, il ne se produisait pas seulement de leucomaines, mais des ptomaines dont un certain nombre appartiennent aux séries pyridique et quinoléique ; l'urine de chien ne contient-elle pas un dérivé quinoléique, l'acide cynurénique ; du reste l'eugénol ne se transforme-t-il pas en isoeugénol sous l'influence des alcalis, la méthylheptnone ne donne-t-elle pas du cymène par transposition moléculaire lorsqu'on la déshydrate, M. Jungfleisch, n'a-t-il pas transformé, sous l'influence de la chaleur et de l'eau, l'acide tartrique inactif de synthèse en dérivés actifs. Bien plus Drechsel, en appliquant les courants alternatifs à la préparation des composés organiques, a obtenu des produits intéressants. Ainsi il a préparé l'urée au moyen du carbonate d'ammonium, ainsi que l'éther phénylsulfurique qui sont deux corps que l'on trouve dans l'urine humaine. Or, les réactions qui se passent au sein de l'organisme peuvent très bien se passer comme dans l'électrolyse précédente ; c'est-à-dire, que les corps qui prennent naissance par déshydratation se produiraient par une suite d'oxydations et d'hydrogénations, et il en résulterait que l'urée est susceptible de se former par une série de réactions successives et non par une simple perte d'eau. Sans nous arrêter à cette conception disons, pour montrer que la cellule végétale ne diffère pas de la cellule animale, que certains ferments tels que les *Tyrophrix*, *tenuis*, *tenuissimus*, *filiformis*, *uro-cephalum*, etc., produisent de l'urée en l'absence d'oxygène. Enfin tous les faits que nous venons d'exposer ne démontrent-ils pas que la vie n'est, comme nous l'avons déjà dit, qu'une suite de fermentations. Jusqu'à ce jour on avait considéré que la force vitale était le résultat d'une série d'actions appartenant exclusivement à la matière organisée. Aujourd'hui il n'en est rien. M. Büchner, bien que le fait ait été contesté par M. Monier, a isolé le ferment alcoolique de la levûre de bière, en soumettant cette dernière à une haute pression, et ce que l'on considérerait comme une fonction vitale n'est plus que le résultat de l'action d'un ferment semblable à la synaptase, à l'émulsine, à l'invertine, etc., et comme le dit M. Fischer : « En partant de la formaldéhyde, la synthèse chimique nous conduit d'abord à l'acrose inactive. Contradictoirement à ce fait on n'a trouvé jusqu'ici dans les plantes que les sucres actifs du d-mannitol ⁽¹⁾. Sont-ce là les seuls produits d'assimilation de l'eau et de l'acide carbonique ? La préparation de substances optiquement actives est-elle une prérogative de l'organisme vivant ? se trouve-t-on en face d'une cause spéciale, d'une sorte de force vitale ? Je ne le pense pas. Je crois plutôt que c'est l'imperfection de notre science qui nous fait croire au miracle. Aucun fait n'est venu contredire la théorie d'après laquelle les plantes, de même que la synthèse chimique, préparent d'abord les

(1) D'après M. Patein on trouverait dans l'urine des diabétiques, après précipitation par le nitrate acide de mercure, du d-glucose de Fischer et l'existence de ce sucre est mise en évidence lorsque les chiffres donnés par le saccharimètre sont plus faibles que ceux fournis par la liqueur de Fehling.

sucs inactifs et les dédoublent ensuite en leurs constituants actifs, les termes de la série du d-mannitol servant à édifier la structure de l'amidon de la cellulose, de l'inuline, tandis que les isomères servent à d'autres fins qui nous sont inconnues. »

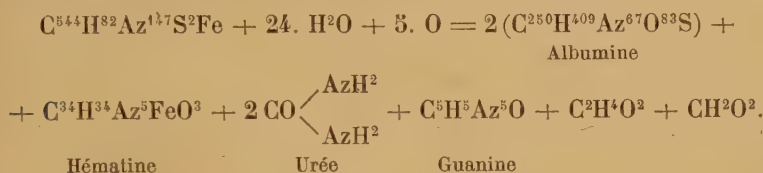
Les composés optiquement actifs qui se trouvent dans l'organisme vivant seraient donc engendrés par deux processus contraires, que l'on peut considérer : « comme une production *sélective*, et une consommation *sélective* (1). » On ne saurait cependant différencier les cellules animales des cellules végétales par le fait que celles-ci donneraient des produits optiquement actifs, tandis que les autres ne donneraient que des produits inactifs, puisque l'on trouve dans l'organisme des sucres qui agissent sur la lumière polarisée, et de l'acide acétylactique qui fournit un acide lactique actif. En conséquence, tout semble démontrer que la cellule animale et la cellule végétale procèdent de la même manière dans la destruction et dans la synthèse des substances sur lesquelles elles agissent, mais la différence provient de la sélection qu'elles font dans leur production et dans la consommation ; et si le végétal détruit certains composés azotés pour s'en nourrir ou pour renouveler ses tissus, rien ne s'oppose à ce que la cellule animale en fasse autant pour d'autres. Du reste, nous ne saurions conclure de ce que nous ne pouvons, par nos réactifs, obtenir les mêmes actions que la nature, croire que celle-ci est incapable de procéder autrement que nous le faisons ; les ferments sont des réactifs d'une sensibilité et d'une sûreté bien supérieures à nos acides et à nos bases.

Maintenant voyons ce qui se passe chez les animaux. L'analyse des divers organes nous a montré que l'on trouvait presque partout des dérivés xanthiques et dans certains d'entre eux de l'acide urique. Depuis l'homme qui occupe le sommet de l'échelle, jusqu'aux mollusques céphalopodes on rencontre ces divers composés, de plus c'est dans les organes les plus actifs qu'ils existent en général. Chose remarquable, c'est que chez les animaux tels que les oiseaux chez lesquels la respiration est la plus active et les combustions les plus vives on trouve une forte proportion d'acide urique ; de plus, ces animaux, comme on l'a constaté chez la poule, ne transforment pas l'acide benzoïque en acide hippurique, et changent en acide urique tous les composés azotés qu'on leur ingère, le carbonate, formiate, mais non sulfate ou azotate d'ammoniaque, l'urée, la leucine, le glycocolle, l'acide aspartique, l'hypoxanthine (Mach et von Schröder). On ne peut expliquer ce fait que par suite d'une synthèse entre l'urée dérivant de matières albuminoïdes qui seraient complètement brûlées et le glycocolle ou l'acide lactique. Les oiseaux, qu'ils soient granivores ou carnivores, produisent toujours de l'acide urique. Or, l'absorption de graines toujours riches en matières amylacées doit donner naissance à une forte proportion d'acide lactique, est-ce cet acide qui produit l'acide urique, c'est ce que nous verrons plus loin.

Les serpents et les reptiles excrètent aussi beaucoup d'acide urique et pourtant ces animaux ont une respiration peu active, une circulation incomplète et une température variable. Comment donc concilier ces deux faits, d'une part des animaux qui sont organisés pour oxyder complètement les albuminoïdes, tandis que, d'autre part, des animaux chez lesquels les combustions sont lentes, donnent les uns et les autres une grande quantité d'acide urique. Cela paraît bien contraire à la théorie qui considère l'acide urique comme un produit d'oxydation incomplète des albuminoïdes, ces faits contradictoires doivent donc faire rejeter la théorie en question. De plus, l'acide oxalique qui accompagne souvent l'acide urique provient de combustions insuffisantes et en outre il constitue l'un des produits de dédoublement des albuminoïdes. M. A. Gautier considère qu'il doit exister une relation entre l'élimination de la bile

(1) Japp, « Stéréochimie et vitalisme. »

et celle de l'acide urique, l'ictère étant souvent accompagné de dépôts d'urates dans l'économie ; or, si l'on considère que la bile provient au moins en majeure partie des globules rouges, le glycocole qu'elle contient résulterait de la nucléine de ces globules, et le glycocole est un produit d'oxydation de l'acide urique. Cette hypothèse semble confirmée par ce fait que la bile est résorbée et que, ainsi que le fait remarquer Gorup-Besanez, la presque totalité de l'eau qu'elle renferme et les 7/8 de ses principes solides constituent pour l'organisme un véritable élément d'entretien indispensable à son fonctionnement. Mais elle ne nous apprend pas si le glycocole provient, en partie du moins, du dédoublement de l'acide urique ou si l'acide provient au contraire de la combinaison du glycocole et de l'urée, car dans l'ictère provenant d'une lésion des voies biliaires, ou du foie, la bile peut ne pas être séparée du sang, ou bien l'acide urique n'être pas décomposé en ses éléments. Il est vrai que M. Gautier admet que l'oxyhémoglobine est susceptible de produire directement des composés xanthiques.



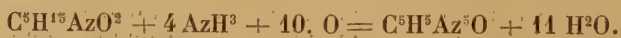
Si cette équation était vraie, elle permettrait de se rendre compte de la présence de la guanine dans les écailles d'ablettes, dans les cellules pigmentaires de la peau des reptiles, dans la vessie natatoire des poissons et enfin dans les concrétions articulaires des pores arthritiques. Mais elle ne nous expliquerait pas la formation de cette base dans les végétaux : dans les pousses de vigne de platane et dans les produits d'antophagie de la levûre de bière. Remarquons que chez les reptiles comme chez les oiseaux la respiration cutanée est presque nulle en raison des écailles et des plumes qui couvrent les uns et les autres ; et l'on sait que chez les animaux à peau nue, cette respiration est très active, cependant, si pour les reptiles l'argument peut avoir une certaine importance, il n'est que très secondaire pour les oiseaux dont la respiration pulmonaire est assez intense pour compenser l'insuffisance de celle de la peau. Pour nous, la guanine que l'on trouve dans les téguments des reptiles, dans les écailles d'ablettes et dans la vessie natatoire des poissons, provient de ce que les cellules de ces organes sont en voie de continuel renouvellement. Du reste, remarquons que l'on n'a pas étudié les éléments azotés qui constituent le tissu épidermique. On a rencontré dans certaines affections de la peau des produits tels que la cholestérine, qui existe dans le cristallin, organe dont les propriétés histogénétiques et histologiques se rapprochent beaucoup de celles des productions épithéliales, dans le suint de mouton, dans la rate, le jaune d'œuf, dans le cerveau, la substance nerveuse, le sérum et les globules sanguins, la matière sébacée de la peau, c'est-à-dire dans une série d'organes soumis à une très grande activité de reproduction ou de prolifération (1). On ne sait encore rien sur le rôle de la cholestérine, et cependant on ne peut s'empêcher de lui attribuer un rôle histogénétique. Du reste, Beneke fait remarquer qu'il existe de fortes proportions de ce composé dans les tissus de nouvelles forma-

(1) On la trouve encore dans les œufs de poissons, la laitance de saumon, les œufs de crustacés, dans les kystes de l'ovaire, du foie, des échinocoques, etc., etc., dans le règne végétal on la rencontre dans les graines de lentilles, de pois, de céréales, dans les parties vertes des jeunes plantes, pousses, bourgeons, etc., dans les champignons, enfin partout où l'on trouve des dérivés xanthiques et uriques, et surtout dans les tissus jeunes en voie de développement.

tions et dans l'œuf. « On la trouve constamment associée à la lécithine, dans les éléments végétaux en voie de germination, comme les graines des plantes, et sa présence semble lui permettre de lui attribuer un certain rôle dans la genèse des tissus animaux et végétaux. » Ainsi s'expriment les professeurs Schlagdenhauffen et Garnier. Faisons observer en passant que la choline a le même nombre d'atomes de carbone que l'acide urique, la xanthine, l'hypoxanthine et la guanine. Cette dernière $C^5H^5Az^5O$ peut très bien dériver de la choline.



ou



Chez les herbivores on ne trouve pas, tout au moins d'une manière appréciable, des combinaisons uro-xanthiques dans l'urine, mais on les rencontre dans le sang, dans le cerveau, le foie, la rate, etc. De plus, le changement de régime fait excréter de l'acide urique par l'urine et augmente les autres combinaisons de la même série. On ne saurait donc concevoir que les organes puissent ainsi être soumis à une variation fonctionnelle telle qu'au moindre changement de régime il y ait une modification si profonde dans leur manière d'agir, car il faut reconnaître que les albuminoïdes absorbés n'interviennent en rien dans la formation de l'acide urique, s'il n'en était ainsi, pourquoi les albuminoïdes végétaux n'en fourniraient-ils pas ? Il n'est pas possible d'admettre que c'est parce que la nourriture des herbivores n'est pas apte à la production d'acide urique, puisque les oiseaux, les vers tels que les vers à soie, les lépidoptères, les vertébrés inférieurs excrètent de l'acide urique tout en ne se nourrissant que de matières végétales. En outre, s'il se produit dans l'organisme des herbivores des dérivés aromatiques qui empêcheraient la formation de l'acide urique, pourquoi ne l'empêcheraient-ils pas chez l'homme qui excrète davantage de cet acide lorsqu'il absorbe des composés aromatiques, tels que l'acide salicylique. Nous devons noter que, si l'acide urique était un produit de déchet, il ne resterait pas dans l'organisme, il devrait s'éliminer sinon son accumulation ne pourrait que provoquer des désordres. Or, nous ne le trouvons pas chez les herbivores dans les produits d'excrétion mais dans les produits recrementiels, tels que le sang. Il y a donc là un fait, c'est que ce corps prend naissance dans l'organisme des herbivores, mais qu'il disparaît sans avoir été éliminé par l'urine. Si l'on admet que l'acide hippurique se forme dans les reins, comme le démontrent les recherches de Bunge, il faudrait admettre que l'acide urique se forme aussi dans cet organe et qu'ensuite il est éliminé. Comment expliquer alors qu'on retrouve de l'acide urique dans certains organes des herbivores, alors qu'on ne trouve pas d'acide hippurique. On a dit que c'était dans toutes les parties de l'organisme et spécialement dans le foie que prenait naissance l'acide urique ; alors pourquoi cette formation n'a-t-elle pas lieu dans le rein comme pour l'acide hippurique, puisque l'acide urique comme ce dernier serait un produit de régression. Ce n'est certes pas en raison de sa solubilité que l'acide urique prend naissance et, par conséquent, pour ramener les albuminoïdes à une forme soluble, donner une pareille raison est impossible. Tout cela démontre une fois de plus, que l'acide urique ne provient pas directement de la destruction des substances albumineuses, quelles qu'elles soient. Mentionnons ce fait que le porc qui est un animal omnivore donne une urine ne contenant pas d'acide urique ni d'acide hippurique, cependant on trouve, dans les articulations de ceux de ces animaux qui sont arthritiques, des concrétions contenant de l'acide urique. Cela prouve donc que l'organisme des pores est susceptible de produire de l'acide urique et que s'il ne s'élimine pas c'est qu'il est transformé en

d'autres composés. Enfin, chose remarquable, c'est que les vers à soie, au moment où ils doivent faire leurs cocons, sécrètent une assez grande quantité d'acide urique. C'est cependant le moment où ils devraient accumuler la plus grande quantité de matériaux nutritifs pour assurer leur existence pendant la période de chrysalide ; et, réciproquement, au moment où l'insecte se transforme en animal parfait, on observe de même une excrétion d'acide urique relativement considérable. Pourquoi donc, dans des conditions aussi dissimilaires, un animal herbivore sécréterait-il de l'acide urique, si on admettait que ce corps ne joue aucun rôle dans l'organisme.

Chez l'homme, nous voyons l'acide urique subir des variations en rapport avec l'alimentation, avec les heures de la journée. Il augmente avec une alimentation carnée, il est plus abondant après le repas. Or, c'est justement au moment où l'activité vitale cellulaire est la plus grande. Claude Bernard a constaté que les cellules du foie étaient tuméfiées chez un lapin qui avait été immolé en pleine période de digestion, tandis qu'elles étaient aplaties quand la digestion était terminée ; de son côté, M. Hélier, dans un intéressant travail a démontré que le pouvoir réducteur des divers organes était le plus énergique au moment où la digestion est la plus active, et que ce pouvoir diminue peu à peu. Or, la proportion d'acide urique éliminée suit une voie parallèle. On sait aussi par les recherches de Hofmeister que les corpuscules lymphatiques sont plus chargés de peptone au moment de la digestion. Pöehl a reconnu de son côté qu'il y avait une grande prolifération des leucocytes dans le sang au moment de la digestion des albuminoïdes, tandis que cette prolifération ne se produisait pas pendant l'ingestion d'hydrates de carbone. Heidenhain, d'autre part, a constaté que les figures karyokinésiques du tissu adénoïde, pendant la digestion, étaient trop peu nombreuses pour faire admettre que la totalité des peptones qui disparaissent dans l'intestin soit transformée en matières albuminoïdes dans les corpuscules lymphatiques du tissu adénoïde. Les expériences de Hofmeister établissent que les peptones, qui existent pendant la digestion dans le sang veineux, disparaissent dans le sang artériel. C'est donc dans les capillaires que se fait la transformation des peptones en albuminoïdes. Il se produit donc dans ces vaisseaux une activité considérable, les cellules produisent une somme de travail très grande, elles prolifèrent avec rapidité, de telle sorte qu'elles sont obligées d'opérer vivement et rapidement la transformation des éléments qui leur sont indispensables en produits définitifs, c'est-à-dire en albuminoïde ; cela s'accorde, comme nous l'avons déjà indiqué, avec le fait de la diminution des albuminoïdes pendant le jeûne, tandis qu'il y a augmentation de globulines, et ces dernières semblent donc représenter la modification sous laquelle les albuminoïdes sont transportés d'un organe à un autre. Pendant l'inanition, l'activité vitale est moins grande, les cellules ne transforment qu'avec parcimonie les éléments qui leur sont fournis, il n'y a pas chez elles d'excès d'énergie chimique dépensée, elles ne produisent que ce qui est nécessaire à leur entretien. De là diminution des composés azotés, excrétés par le rein qui règle leur élimination. Il se passe en somme un phénomène semblable à celui qui se produit dans une machine où le combustible est en petite quantité ; le travail exécuté est moindre, la quantité de vapeur d'eau fournie est plus petite et l'excès de pression qui existait disparaît, de telle sorte que le régulateur et la soupape de sûreté n'ont pas besoin d'entrer en jeu. Le rein est la soupape par laquelle s'échappe l'excès des produits formés en même temps que les déchets, c'est le régulateur qui permet à la pression ou à l'activité circulatoire de se modérer, car il est une vérité à retenir, c'est que, lorsque les reins fonctionnent mal, tout l'organisme fonctionne mal, le cœur, le foie, les poumons, etc., sont plus ou moins atteints. Si l'organisme inanitié produit moins d'acide urique, c'est qu'il en fait la quantité juste nécessaire pour son entretien et qu'il donne la somme de travail chimique minimum. Dans ce cas

là on ne peut alléguer que les peptones formées viennent de l'absorption intestinale, il a donc fallu qu'il s'en produise dans les organes, où se sont-elles produites. Nous avons constaté, ainsi que d'autres chimistes, que la rate contenait des peptones. Pour isoler ces dernières, nous avons procédé de la façon suivante : La rate d'un porc a été extirpée immédiatement après qu'il fût saigné, nous l'avons hachée, délayé la pulpe dans de l'eau distillée et exprimée. La liqueur obtenue après séparation, de l'albumine a été évaporée en consistance sirupeuse et additionnée de son volume d'alcool absolu. La liqueur alcoolique distillée est reprise par l'alcool à 60 %, on filtre, on sépare l'alcool, la liqueur donne toutes les réactions des peptones. Il existe donc des peptones dans la rate, et il est probable que c'est dans cet organe et peut-être aussi dans le foie que pendant l'inanition se produisent ces substances albuminoïdes, qui sont ensuite transportées par le sang veineux jusqu'aux capillaires, où elles se transforment en albumine, qui ensuite subissent les modifications nécessaires pour servir à la production des tissus et des éléments cellulaires.

On peut poser le dilemme suivant : ou l'acide urique est un produit de déchet de fonte des éléments cellulaires et alors il devrait augmenter pendant l'inanition, puisque les cellules vivent à leur propre dépens, ou il n'en est rien, ou il provient d'une insuffisance de l'activité cellulaire qui ne peut transformer les principes nutritifs en produits de régénération ou d'entretien, et alors il doit y avoir une diminution de l'acide urique. C'est ce qui arrive. Du reste, il n'y a qu'à examiner ce qui se passe dans les muscles en travail et surtout en travail exagéré, nous trouvons que ces muscles se surchargent d'acide urique. Or, comme l'ont démontré les recherches de Voit et de Miescher les muscles sont les organes qui alimentent les autres organes pendant l'inanition. D'après les recherches du dernier de ces savants, le saumon ne mange rien pendant toute la durée de son séjour dans l'eau douce au moment de la reproduction et cependant les organes génitaux, les ovaires, les testicules se développent aux dépens des muscles. Cet auteur a remarqué que la proportion des globulines augmente notablement à ce moment-là et atteint son maximum quand les ovaires sont arrivés à leur complet développement.

Voit a constaté qu'un chat, après treize jours de jeûne, ne perd que 3,2 % du poids du cerveau et de la moelle épinière, seulement 6 % du poids du cœur, tandis que l'appareil musculaire perd 30,3 %. Le sérum de serpent, dont l'intestin était complètement vide, ne contenait pas d'albumine mais seulement des globulines, d'après Tiegel ; le sang de l'animal en digestion contient toujours à la fois de l'albumine et de la globuline ; Burckhardt a aussi constaté que chez les mammifères inanitiés, la proportion de globulines augmente aux dépens des albumines. Les muscles qui travaillent le moins sont ceux qui, d'après Danilewsky, sont les plus riches en globulines. Bunge considère que les molécules de globuline sont les matériaux dont se forme le protoplasma vivant et il s'appuie pour cela sur la présence des globulines dans les œufs des animaux et dans les graines et les racines des plantes. Ainsi donc, constatons que les organes les plus riches en produits xanthiques et en globulines, et contenant parfois de l'acide urique, sont ceux qui sont chargés des fonctions les plus actives ; et que les liquides, qui ont pour objet la reproduction de l'espèce, contiennent une forte proportion de ces composés. Si nous admettons que les corps xanthiques proviennent d'une régression quelconque, pourquoi donc se trouvent-ils de préférence dans ces organes. On comprendrait bien mieux qu'ils se fussent localisés dans les tissus qui avaient diminué le plus pendant l'inanition, c'est-à-dire dans les muscles, et, non dans ceux qui se trouvaient en pleine voie de développement. On voit, par cet aperçu, quel est l'enchaînement qui existe entre les albuminoïdes et la formation cellulaire. L'animal qui ne se nourrit pas produit des globulines qui sont intermédiaires entre

les peptones et les albuminoïdes. Ces globulines sont toujours accompagnées de principes histogénétiques tels que la cholestérine et la lécithine dans les organes, ou lissus où elles se rencontrent, le globule sanguin, l'œuf, le cristallin, etc. D'après ce que nous avons vu ci-dessus, elles servent à la formation et au développement de certains organes et de certaines humeurs tels que les organes génitaux, la laitance ; or on trouve, dans ces organes et humeurs, des dérivés xanthiques. Jusqu'à présent, on n'est pas encore arrivé à dédoubler ces globulines en de pareils produits et, si les cellules ont proliféré, ce ne peut être qu'en formant, de toute pièce, certains dérivés dont l'azote provenait de la décomposition de ces globulines. Il paraît donc vraisemblable que ces dérivés xanthiques résultent d'une synthèse au moyen de l'urée, qui est répandue dans tout l'organisme et que nous ne voyons nullement mentionnée dans la laitance ou le liquide spermatique. On ne s'explique vraiment pas pourquoi la décomposition des matières albuminoïdes s'arrêterait ici aux termes intermédiaires et pourquoi les produits de déchets s'accumuleraient dans des humeurs dont le rôle est de reproduire l'individu et qui devraient, au contraire, être riches en produits nutritifs et ne pas contenir des produits *inutlisables* qui ne peuvent que gêner le développement et encombrer les cellules destinées à un rôle aussi important que celui de reproduction de l'individu.

Quant à l'action des médicaments sur la sécrétion de l'acide urique, nous devons avouer que nous ne sommes guère renseignés, nous ne savons qu'une seule chose, c'est que la quinine arrête les mouvements des leucocytes. On a déduit de ce fait que l'excrétion de l'acide urique était diminuée parce que la désassimilation des leucocytes était entravée. Cependant, s'il y a diminution de l'activité vitale, il doit y avoir aussi diminution de l'énergie chimique et par suite de la fonction transformatrice des éléments nécessaires à la nutrition de ces éléments cellulaires ; on peut donc objecter que si le sulfate de quinine diminue la proportion d'acide urique excrété, c'est qu'il affaiblit la vitalité des leucocytes, et cette objection est d'autant plus fondée que l'urée n'est pas diminuée, mais qu'au contraire elle paraît augmenter après l'absorption de sulfate de quinine.

On a essayé d'expliquer l'accroissement de la proportion d'urée par la décomposition plus grande de globules rouges (Noel Paton). Mais on sait que les globules rouges sont plus nombreux dans la veine sus-hépatique que dans la veine-porte. Du reste, nous avons déjà démontré, d'après M. Gautier, que l'on pouvait parfaitement admettre qu'il y eût relation entre l'élimination de la bile et celle de l'acide urique, il semblerait donc que, puisque la première est augmentée, la seconde devrait l'être aussi ; or, il n'en est rien.

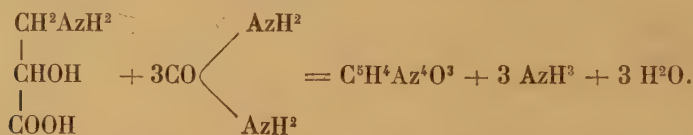
POURQUOI LE SALICYLATE DE SODIUM AUGMENTE LA SÉCRÉTION URIQUE

Quant au salicylate de sodium, nous avons déjà expliqué pourquoi les hypothèses émises ne tranchaient pas la question. Il faut dire que Binz a prétendu que le salicylate de sodium pouvait, dans le rhumatisme, être décomposé par l'acide carbonique, au niveau des tissus enflammés, mais ni lui ni d'autres n'ont trouvé d'acide salicylique libre dans le sang après absorption de salicylate de sodium. Alors, comment agit ce médicament. Pour expliquer son action, il faut revenir sur ce que nous avons dit, c'est-à-dire sur les relations entre l'acide urique et l'acide lactique, et entre ce dernier et les dérivés glycériques. Nous nous sommes déjà assez longuement étendu sur les premières, examinons les secondes.

L'acide β -chlorolactique et l'acide α -chlorhydracrylique donnent, sous l'influence de l'oxyde d'argent, naissance à l'acide glycérique qui provient aussi

de l'oxydation de la glycérine. L'acide glycérique, à son tour, peut reproduire par l'action de la chaleur à 140° de l'acide glutarique ou pyrolartrique (acide propylène-dicarboxylique), et par les alcalis, régénérer l'acide lactique. Or, l'acide salicylique, par l'action du chlorate de potasse en solution chlorhydrique, donne de l'acide isotrichloroglycérique ou hydrate d'acide pyruvique, qui perd de l'eau, donne de l'acide trichloro-pyruvique et enfin de l'acide trichlorolactique. Or, nous savons comment on arrive à l'acide urique en partant de l'acide trichlorolactique. Certains faits semblent démontrer qu'une réaction de ce genre peut très bien se produire dans l'organisme. En effet, un des principes constitutifs de la soie est la sérine qui, par dédoublement, donne de la sérine qui n'est autre chose que l'acide amidoglycérique.

En outre, la cystine qui donne de l'acide pyruvique, et se rencontre dans l'organisme, peut être considérée comme un acide amido-thiolactique, c'est vraisemblablement l'acide dithiodiamido dilactique; l'acide β -amidolactique, qui s'obtient par l'action de l'ammoniaque sur l'acide glycidique qui n'est autre que l'anhydride glycérique, est isomère de la sérine. Cet acide peut très bien donner naissance à de l'acide urique par suite de l'équation :



Bien plus, l'absorption d'acide pyrogallique donne de l'acide urique, et celle de tannin donne naissance à de l'allantoïne (1). Indépendamment de la formation d'acide isotrichloro glycérique, l'acide salicylique donne encore de l'acide tricarballoylique. Ce corps joue-t-il un rôle dans l'organisme? c'est ce que nous ignorons, mais on le trouve dans le règne végétal.

Sa présence a été constatée dans le suc de betteraves cueillies avant leur maturité et abandonnées, pendant un long temps, en magasin. Si on ne l'a pas trouvé dans les humeurs organiques, on a constaté, dans le lait, la présence de son dérivé hydroxylé, l'acide citrique. Pourquoi ne se passerait-il pas

(1) L'acide pyrogallique donne de l'acide trichloroisoglycérique dans les mêmes conditions que l'acide salicylique. Nous n'avons pas pu nous rendre compte exactement de l'action du pyrogallol sur la sécrétion urique. Toutefois, nous avons constaté une augmentation de l'acide urique de l'urine après absorption de 1,50 gr. d'acide pyrogallique. Vu la toxicité de ce corps, nous n'avons pas continué l'expérience. Du reste, ce qui paraît confirmer notre hypothèse, c'est à-dire la formation d'acide urique aux dépens de l'acide isoglycérique, c'est l'action de l'acide benzoïque sur son excrétion. Suivant Ure, il y aurait diminution; mais, d'après Husemann, Keller et Perira n'ont pas constaté cette diminution. Bunge, de son côté, affirme que l'absorption d'acide benzoïque a été sans effet sur la sécrétion urique dans les nombreux cas qu'il a observés. Or, l'acide benzoïque ne fournit pas d'acide trichloroisoglycérique sous l'influence de l'acide chlorhydrique et du chlorate de potasse. En ce qui concerne la synthèse de l'acide hippurique dans l'organisme, Bunge conclut, d'une part, des expériences faites par Kochs, sous la direction de Pflüger, que cette synthèse n'est due qu'aux cellules vivantes du rein et non à un corps chimique, et, d'autre part, d'après ses recherches personnelles, que les globules du sang jouent aussi un rôle dans cette synthèse. Ces conclusions justifient l'opinion de Bouchardat qui est d'avis que la métamorphose de l'acide benzoïque ne se produit pas nécessairement aux dépens de l'acide urique. Nous avons déjà, nous-même, fait remarquer précédemment que l'acide salicylurique ne pouvait prendre naissance, ni aux dépens du glycocolle préformé dans l'économie, ni par suite d'un dédoublement de l'acide urique, car ce dernier aurait diminué au lieu d'augmenter. Il est donc permis de conclure par analogie, que l'acide salicylurique résulte d'une certaine action cellulaire semblable à celle qui donne naissance à l'acide hippurique, tandis que, par suite d'une autre action, il y a formation d'acide urique et que, si l'acide benzoïque n'engendre pas ce dernier, c'est qu'il n'est pas susceptible de se transformer en acide isoglycérique, comme les acides salicylique, gallique et pyrogallique, et le phénol.

une réaction analogue et l'acide urique ne serait-il pas un produit de synthèse. Cette manière d'interpréter les faits expliquerait aussi comment le salicylate agit sur l'élément douleur et sur l'élément inflammatoire. On sait que dans l'inflammation, il y a afflux des globules sanguins, des leucocytes, dont l'activité vitale très grande est prouvée par l'énergique diapédèse qui se produit à travers les capillaires.

Ces leucocytes prolifèrent considérablement, ils développent une énergie considérable et mettent en œuvre des tensions chimiques très fortes, pour arriver à transformer les matières albuminoïdes en composés nécessaires à leur production, de là, une production considérable de chaleur. Mais, si l'on fournit aux éléments cellulaires un corps susceptible de produire rapidement et facilement de l'acide urique, il en résultera que ce corps interviendra comme les divers réactifs que nous ajoutons dans certaines synthèses chimiques pour faciliter et hâter les réactions, l'intensité des phénomènes diminuera, il y aura abaissement de température et en même temps apaisement de la douleur. Cette explication concorde bien avec le fait de la diminution de l'urée au début des affections fébriles, tandis qu'il y a augmentation d'acide urique, et de son augmentation à la période de défervescence, c'est-à-dire au moment où les éléments cellulaires reprennent leur état normal.

Nous avons vu que l'excrétion de l'acide urique était plus grande dans un certain nombre de maladies. Dans l'une, la leucémie, l'augmentation est considérable. Dans les affections qui dépendent de la diathèse dite urique, on en rencontre souvent une proportion assez forte dans le sang et dans l'urine. Comme ce sont là les deux principales maladies où l'on ait trouvé d'une façon certaine et constante une accumulation d'acide urique dans l'organisme, nous nous occuperons surtout d'elles ; cependant, nous dirons quelques mots sur les autres avant d'entrer dans l'étude des deux premières.

L'acide urique augmente dans les maladies fébriles et surtout dans celles où il y a des troubles respiratoires. On a considéré que, dans ces affections, il y avait une oxydation incomplète des matières azotées, et Bartels, pour appuyer cette hypothèse, se base sur ce qu'il n'y a pas une augmentation absolue de l'acide urique et sur ce que le rapport de l'acide urique à urée reste constant dans d'autres processus fébriles. De son côté, le professeur Garnier admet que, sous l'influence de la fièvre, il y a une destruction considérable des substances albuminoïdes avec augmentation simultanée de l'urée et de l'acide urique ; mais qu'il se produit surtout une diminution de l'alcalinité du sang et, par suite, une atténuation notable de l'activité oxydante de la spermine à l'égard des produits de régression de la nucléine, et une moindre transformation de l'acide urique en urée (Pochl). Les recherches de Senator, qui n'a pu provoquer une telle augmentation au moyen de troubles respiratoires expérimentaux, ainsi que celles de Nauyn et Riess qui n'ont obtenu, à ce point de vue, aucun résultat après de fortes saignées, prouvent que l'hypothèse de Bartels, basée sur l'entrave apportée aux échanges gazeux dans les poumons, n'est pas soutenable. Quant à la diminution de l'alcalinité du sang, on peut opposer les chiffres trouvés par M. Drouin pour l'alcalinité du sang dans la série animale. Cet auteur a trouvé que l'alcalinité chez les oiseaux était beaucoup plus considérable que chez les autres animaux, Ainsi, il donne pour 1 gramme de résidu sec du sérum (exprimés en milligrammes de Na OH) les nombres suivants pour les oiseaux.

Canard	12,395
Corneille	14,372
Poulet	14,509

Pour la tortue grecque, il a trouvé 13,340 qui est un nombre aussi élevé

que pour les oiseaux, et pour le lapin 2,571 à 3,601, qui est une valeur inférieure à celle obtenue pour les mammifères et même pour la grenouille et les reptiles. Or, les oiseaux, si on adopte la théorie de la diminution de l'alcalinité du sang et celle de l'obstacle apporté aux phénomènes respiratoires pulmonaires, sont un exemple que ces deux facteurs n'interviennent pas dans la production de l'acide urique. Quant à la tortue, elle est une preuve que l'alcalinité seule ne joue aucun rôle. Du reste, il existe des affections où le titre hémocalcimétrique est abaissé et dans lesquels il y a diminution de l'acide urique (maladie d'Addison), le diabète, le rhumatisme chronique, l'anémie, la chlorose.

Dans l'intoxication par les acides dilués, l'alcalinité ne diminue pas pendant quelque temps, car l'organisme active, pour saturer l'acidité, la production d'ammoniaque, qui existe en petites quantités à l'état normal comme l'ont démontré Kühne, Strauch et Brück, mais il y a un moment où ce rôle compensateur a des limites, cependant dans les deux cas il y a une augmentation de l'acide urique, cela démontrerait donc que l'acide urique provient d'une synthèse puisque malgré la saturation par l'ammoniaque il y a augmentation de cet acide. Dans un grand nombre d'intoxications par des substances ne jouissant pas, par elles-mêmes, de propriétés acides telles que l'empoisonnement lent par le fer, l'arsenic, etc., on a constaté une diminution de l'alcalinité du sang et cependant l'acide urique était excrété en moins grande quantité. D'après Hans-Meyer, la diminution de l'alcalinité normale du sang résulterait de la présence de certains acides qui, d'ordinaire, sont détruits dans l'organisme, et de fait, le sang des chiens empoisonnés par l'arsenic, contient des quantités exceptionnelles d'acide lactique. Enfin citons ce dernier fait, c'est que l'acide urique manque quelquefois dans l'urine de chat et de chien, or l'alcalinité du sang du chien est inférieure à celle du sang de l'homme (6.281 d'après M. Drouin). Klemperer a trouvé que l'alcalinité du sang reste diminuée chez les typhiques auxquels on administre de l'antipyrine à des doses suffisantes pour ramener la température au chiffre normal et cependant ce médicament diminue l'excrétion urique.

Dans la leucocythémie la quantité d'acide urique que l'on trouve dans l'urine atteint des proportions très élevées, le fait a été signalé par Ranke, Vogel, Virchow, etc. L'urine de vingt-quatre heures émise par un malade atteint de cette affection a donné à Bartels 4,2 gr. d'acide urique. Schutzen a trouvé dans le sédiment des urines de 24 heures 4,3 gr. d'acide urique libre et 1,43 d'urate d'ammoniaque, Ebstein a constaté dans un autre cas 3,1 d'acide pour la même période de temps. Le sang des leucémiques est appauvri en globules rouges et en matières colorantes. Il contient, d'après Schérer, des bases xanthiques (xanthine et hypoxanthine), des acides gras, de l'acide lactique, de l'acide formique et de l'acide acétique (Gorup-Besanez). Kossel a trouvé dans le sang d'un leucémique 0,104 % d'hypoxanthine, le sang ordinaire normal n'en contenant que des traces. Il y a aussi un excès de lécithine et une forte proportion d'acide phosphorique, corps qui n'existent qu'à l'état de trace dans le sang normal. Quant à l'acide urique dont on trouve une si forte proportion dans l'urine, il a été vainement cherché dans le sang par Salkowski, Landwehr, Bockendahl, Salomon et d'autres observateurs, il a cependant été rencontré par Kørner dans celui provenant de la saignée d'un leucémique. Von Jaksh, Freund et Obermayer ont signalé la richesse en peptones du sang des leucémiques, cela concorde avec les conclusions de Hofmeister qui avait déduit de ses recherches sur les leucocytes que ces derniers servaient au transport de la peptone. Prus a constaté de son côté qu'une cristallisation spontanée de leucine s'était produite dans le sang d'un leucémique qui présentait un gonflement énorme des glandes lymphatiques. Enfin on trouve dans la rate, le foie et le sang une substance azotée qui abandonne

des cristaux signalés d'abord par Charcot et qui sont un phosphate double de chaux et de spermine $(C^5H^{12}AzH)^2 \left\langle \begin{smallmatrix} PhO^4 \\ PhO^4 \end{smallmatrix} \right\rangle Ca$ (1). Le rapport acide urique

a urée augmente notablement dans la leucémie, il peut arriver au chiffre $\frac{1}{12}$ d'après Schultzen, ce rapport devient quelquefois inférieur au rapport normal $\frac{1}{40}$. Ebstein, dans un cas de leucémie aiguë accompagnée d'un amaigrissement extrême et d'inanition, a constaté, le jour qui précéda la mort, que le rapport était égal à $\frac{1,33}{62,75}$. Chez l'individu sain le rapport azote urique à azote total

est de $\frac{1}{21-19,7}$ d'après Pott. Or, Bolhand et Schürz ont observé une aug-

mentation considérable dans deux cas de leucémie chez des hommes. Ce rapport était $\frac{1}{9,45}$ et $\frac{1}{12,77}$; tandis que chez une femme il n'était que de $\frac{1}{24,4}$

sans doute à cause de la fièvre qui produisait une excrétion azotée considérable et plus grande que celle de l'acide urique. Nous avons déjà montré comment nous interprétions l'excès d'urée et d'acide urique dans la fièvre et nous avouons que nous ne comprenons pas pourquoi tout l'acide urique ne serait pas transformé en urée si l'on considère le premier comme un terme de passage vers le second. Le phénomène ne se comprendrait pas davantage, même en admettant que l'urée provienne en partie d'un processus d'hydratation comme l'a fait remarquer M. Gautier, et comme l'ont démontré les recherches de Drechsel qui a obtenu par hydrogénation de la caséine une série de bases dont l'une, la lysatine, et son anhydride, la lysatidine, se dédoublent sous l'influence des alcalis et alcalino-terreux avec production d'urée. Cependant, d'après les résultats calculés suivant les données de Schutzenberger, il n'y aurait que 38 parties sur 100 d'albumine qui seraient décomposées en donnant de l'urée sans oxydation. Chose remarquable, la lysatine ou lysidine serait l'homologue supérieur de l'ornithine $(C^5H^{12}Az)$, corps obtenu par dédoublement de l'acide ornithurique trouvé par Jaffé dans l'urine d'oiseaux auxquels il avait ingéré de l'acide benzoïque. Cet acide se dédouble en ornithine et acide benzoïque et semble être un dérivé analogue à l'acide hippurique. On peut considérer cette ornithine comme une amidobutalanine ou comme l'acide diamidoisovalérianique; tandis que la lysidine serait l'amidoleucine, le dédoublement en urée sous l'influence des alcalis peut s'expliquer par la formation d'un acide allylacétique susceptible de se transformer en acide valérianique, serait-ce là l'origine de l'acide valérianique provenant de la putréfaction des matières albuminoïdes. En conséquence, si dans la leucémie il y a diminution d'urée, cela tient à une trop forte régénération des tissus

(1) M. Delépine, dans un remarquable travail sur l'aldéhydate d'ammoniaque a démontré que ce composé n'était autre que l'hydrate d'une base nouvelle, l'éthylidène imine $(C^2H^5Az)^{2,7}$ qui n'existe qu'à l'état de polymère, la cryoscopie lui attribuant le poids moléculaire $(C^2H^5Az)^{2,7}$ mais ses caractères chimiques et physiques doivent lui faire donner le poids moléculaire sous la formule $(C^2H^5Az)^3$ qui différerait peu de celle que Pöchl donne actuellement à la spermine $C^2H^{13}Az^2$ de la pureté de laquelle on n'est pas certain. Cette formule ayant été déduite du sel platinique qui, comme le démontre M. Delépine, ne donnait pas toujours des résultats exacts avec les bases à noyau pyridique, il serait intéressant de chercher si l'éthylène-imine est identique avec la spermine. Car cette base pourrait provenir de l'aldéhyde résultant soit de la déshydratation de l'acide lactique, soit de l'oxydation de l'alcool dont la présence a été constatée dans tous les organes par M. J. Bechamp. En outre, il serait important de faire des essais physiologiques et thérapeutiques pour voir si on obtiendrait des résultats analogues à ceux indiqués par Pöchl pour la spermine.

glandulaires qui sont des organes d'assimilation. Les faits constatés ne sont pas en contradiction avec ces conclusions puisque l'on remarque un développement anormal des glandes dans la leucocythémie. Du reste, Camerer a trouvé le chiffre $\frac{1}{32}$ pour le rapport acide urique à urée dans les cas légers de leu-

cémie; mais en revanche, dans un cas mortel il a trouvé $\frac{1}{15}$ ou $\frac{6.1 \text{ à } 7}{100}$. On attribue la forte proportion d'acide urique dans cette affection à la surabondance des leucocytes dont la destruction produirait cet acide. Reconnaissons d'abord que l'on n'a pas encore obtenu d'acide urique dans le dédoublement des nucléines.

La goutte, et, en général, les affections rhumatismales et arthritiques sont caractérisées par une abondante excrétion d'acide urique et par un dépôt dans les tissus d'urates cristallins de sodium et de calcium, exceptionnellement d'urates d'ammonium mélangés d'un peu de phosphates alcalins et terreux, et d'un peu de chlorure de sodium. Dans la goutte proprement dite, le signe pathognomonique serait l'accumulation de l'acide urique dans le sang. C'est Garrod qui le premier a émis une théorie sur les causes de la goutte, cette théorie a été longtemps classique mais aujourd'hui en présence des recherches plus exactes qui ont été entreprises elles ont montré qu'elle était insuffisante.

PATHOGÉNIE DE LA GOUTTE

Selon Garrod, l'acide urique jouerait le principal rôle dans la période aiguë de la goutte, et les variations que l'on observe dans son élimination seraient caractéristiques et même typiques dans cette maladie. Il a appuyé son hypothèse sur de nombreuses expériences et analyses. D'après cette théorie :

1° L'acide urique, chez un goutteux, ne s'élimine pas aussitôt après sa formation. Le rein dont la fonction éliminatrice s'affaiblit considérablement ne peut excréter l'acide urique, d'où une accumulation de cet acide dans le sang, qui, arrivé à une certaine proportion, produit l'accès de goutte. Quand l'accès se produit, l'acide urique envahit les tissus et surtout les articulations. De cette manière le sang se débarrasse de l'acide urique jusqu'au moment où de nouveau il s'en trouve surchargé et alors se produit un nouvel accès.

2° Dans la goutte chronique, l'excrétion de l'acide urique est diminuée d'une façon durable et quelquefois il n'en existe que des traces dans les urines.

En conséquence, les goutteux éliminent généralement moins d'acide urique que les individus normaux ; il y a des cas où on n'en trouve pas dans l'urine ; en un mot, il y a rétention d'acide urique. L'abaissement de la proportion d'acide urique éliminé se remarque surtout avant et pendant l'accès, il atteint après l'accès une valeur à peu près normale. Au contraire, l'acide urique augmente dans le sang avant et pendant l'accès, il diminue plus tard.

Cette théorie est passible de graves objections : 1° La méthode de Heinze, qui a été appliquée aux dosages de l'acide urique, ne donne que des résultats incertains, une partie seulement de l'acide urique est séparé, la proportion est d'autant moindre que l'urine est moins dense. Il résulte de là que les chiffres obtenus sont en général trop faibles, et ne peuvent être utilisés que dans les cas où il y a un grand excès, et encore seront-ils plutôt au-dessous de la normale quand l'excès ne sera pas trop élevé.

Par l'expérience du fil, Garrod a constaté la présence de l'acide urique dans le sang des gouteux, et par la méthode de Heintze, il a trouvé pour cinq analyses et 1 000 centimètres cubes de sang : 0,023, 0,030, 0,050, 0,110 et 0,175 d'acide urique ; il est vrai de dire que cet acide existe dans le sang, à l'état de traces ou de quantité à peine appréciable. L'augmentation de l'acide urique se produit aussi dans les exsudats transsudats, et le contenu des bulles de vésicatoires. Salomon et Klemperer ont confirmé les résultats de Garrod, ils ont constaté pendant l'accès de gouttes de fortes proportions d'acide urique dans le sang. Voici les nombres trouvés par Klemperer :

Dans un cas de goutte pendant l'accès	0,067 gr.
»	0,015 »
»	0,038 »
»	0,044 »

Haig a fait aussi des déterminations, mais comme elles ont été exécutées sur des cadavres elles ne peuvent être démonstratives, puisque, d'après Horbaczewski, il se produirait dans certaines circonstances de l'acide urique pendant la putréfaction, et Salomon a démontré que l'acide urique peut être changé en xanthine et hypoxanthine après une digestion de 24 heures.

L'accumulation de l'acide urique dans le sang chez les gouteux est donc un fait acquis. Cependant est-elle caractéristique de cette affection et n'existe-t-il pas d'autres maladies dans lesquelles on constate le même phénomène. Von Jacksh s'est attaché à résoudre le problème et il est arrivé aux résultats suivants : 1° le sang normal ne contient pas une quantité appréciable d'acide urique (nous avons déjà indiqué ce résultat) ; 2° des quantités facilement déterminables d'acide urique dans le sang se rencontrent constamment pendant la pneumonie, la néphrite, et les anémies graves ; 3° le sang des fiévreux (typhiques) ne contient pas d'acide urique en grande quantité ; 4° cet acide apparaît en quantité peu considérable dans le sang des dyspnéiques emphysémateux et cardiaques ; 5° on ne peut considérer comme un signe caractéristique de la goutte une augmentation de l'acide urique dans le sang au moment de l'accès, car elle peut se rencontrer dans d'autres affections.

Il résulte donc des recherches de Von Jacksh, que l'apparition d'acide urique en proportion anormale dans le sang pendant l'accès est constante, que l'on a constaté le même fait dans d'autres maladies et qu'en conséquence ce symptôme ne permet pas d'expliquer l'excès de goutte et qu'il faut invoquer d'autres causes déterminantes. Ces conclusions ont été confirmées par les recherches de Klemperer qui a constaté la présence de quantités considérables d'acide urique dans le sang d'individus atteints de néphrite et de leucémie⁽¹⁾. Il faut reconnaître que dans beaucoup d'affections, surtout dans les affections fébriles, le rein fonctionne imparfaitement, ce qui peut expliquer l'accumulation de l'acide urique dans le sang au cours de ces affections. Est-ce à une cause semblable qu'est due l'augmentation d'urée dans le sang, ainsi que l'ont constaté Garrod et Vogel, ce dernier trouva chez trois gouteux que la quantité d'azote excrétée était, pendant un assez grand nombre de jours, inférieure à celle qui avait été ingérée.

On admet généralement que dans l'état normal la proportion d'acide urique excrétée par les urines varie de 0,7 à 1,2, il peut y avoir des variations plus considérables chez les individus normaux. Les résultats obtenus pour la quantité que l'on trouve chez les gouteux et déterminés par les méthodes les plus sûres sont consignés dans le tableau ci-contre :

(1) Cependant, Salkowski, Landwehr, Bockendahl et Salomon n'en ont pas trouvé, ce qui démontre que la présence de cet acide n'est pas constante dans le sang des leucémiques.

Auteurs	Époque de l'analyse	Age	Acide urique
Cämerer.	3 semaines après l'accès de goutte.	56	0,73
		54	0,55
	9 mois après l'accès.	54	0,72 0,76
Ebstein.	Accès de goutte.	54	0,4466 0,5736 0,8285 0,5 0,49 0,38
			0,963
			0,703
			0,8149
			0,276
Pfeiffer.	Goutte sans troubles chroniques.	30-40	0,856 0,476
			0,813
			0,4157
			0,5844
			0,6299
			0,5926
		50-60	0,555 0,648 0,562
			62
			73
			36
			39
			47
	Goutte chronique.	62	0,9537 0,5018 0,4074 0,4543 0,7149 0,5613 0,5168
			49
			51
			59
			60
			68
			69
Nogel. Schmoll.	»	»	0,6886 0,3184
			0,42061

De ces chiffres Pfeiffer conclut que dans la goutte vulgaire à accès aigus et sans modifications organiques, l'excrétion urique est beaucoup diminuée en dehors des accès aussi bien en valeur absolue que par rapport à l'urée, ce qui est un symptôme caractéristique des premières atteintes de la maladie, mais aussi de la cachexie finale, cette diminution de l'excrétion urique est sans doute la conséquence d'une moindre production de l'acide urique, que paraît manifester l'état stationnaire des tophus de la goutte chronique, lesquels sans cela devraient devenir énormes. Cependant les calculs de Pfeiffer apportés à 100 parties de matières organiques ne sont pas admissibles et par suite peu concluants.

Dans les recherches faites autrefois en comparait les résultats obtenus chez les gouteux et chez les individus normaux dans les mêmes conditions d'âge et de nutrition. Mais ce mode d'expérimentation était basé sur une erreur, car pour le même individu les variations d'acide urique peuvent osciller entre des limites assez étendues dans l'état normal, aussi les résultats auxquels on était

arrivé étaient le plus souvent négatifs. Schmoll pense cependant que l'on pourra, lorsqu'on sera mieux renseigné sur les diverses circonstances qui influent sur l'excrétion de l'acide urique, arriver à établir une distinction formelle entre l'état gouteux et l'état normal. Pour lui, trois facteurs interviennent, et deux surtout, dans l'élimination de l'acide urique. Ce sont : 1° la destruction des nucléines ; 2° les bases alloxaniques absorbées avec les aliments ; 3° l'accumulation dans les organes de l'acide urique qui devient libre si l'alcalinité du sang augmente pour une cause quelconque. De ces trois facteurs le premier est facile à déterminer en expérimentant sur des animaux à jeun ; quant au deuxième, il est beaucoup plus difficile à évaluer ; enfin le troisième ne présente qu'une importance minime comparativement aux deux autres. On voit la difficulté du problème, mais il se complète encore de ce que nous ne savons pas par quel processus s'achève l'oxydation de l'acide urique, de manière à le transformer en urée. On sait bien que l'ingestion de cet acide produit une augmentation de la sécrétion de l'urée, mais cela n'est pas toujours vrai ; du reste, il n'y a pas que l'acide urique qui donne naissance à de l'urée, les sels ammoniacaux, les acides organiques, les acides amidés donnent le même résultat, de sorte que l'on ignore absolument si les matières albuminoïdes doivent passer par le terme urique pour arriver à l'urée, en outre on ne sait si c'est toujours la même quantité qui est transformée en urée, et la même qui est éliminée. Il n'est donc pas possible, tant que nous ne serons pas mieux fixés sur le mode de décomposition des matières azotées au sein de l'organisme, de nous en tenir à une simple détermination de l'acide sécrété par les reins, et éliminé par les urines. C'est là le point faible de l'hypothèse de Garrod et certes on ne peut l'admettre comme absolument exacte.

On a envisagé les conditions de solubilité de l'acide urique qui se trouverait dans les liquides organiques dissous à l'état d'urates neutres alcalins et qui se précipiterait lorsque l'alcalinité des sucs dans lesquels il se trouve diminuerait. Cependant il est à remarquer que les alcalis existent dans l'organisme à l'état de carbonates et que l'acide urique ne déplace pas l'acide carbonique, il ne peut donc se dissoudre qu'à la faveur des alcalis caustiques. Sous quelle forme se trouve donc l'acide urique dans le sang ? Ce ne peut-être que sous forme de quadriurates qui se décomposent facilement sous l'influence de l'eau en donnant des urates acides et de l'acide urique libre. S'il en était ainsi, comment donc expliquer la formation de ces quadriurates, comment aussi comprendre qu'ils ne se décomposent pas en présence de l'eau. Il y a là un phénomène d'équilibre chimique qui nous échappe. Est-ce à la faveur de certains sels, tels que les chlorures, phosphates, carbonates, etc., cela est possible puisque la solubilité de l'acide urique augmente dans les phosphates, acétates, lactates et carbonates, comme cela se passe pour certains sels à acides minéraux, tels que le bichlorure de mercure, le chlorure bismuthique, qui restent en solution, à la faveur des sels ammoniacaux correspondants. On sait toutefois, d'après Rudel, qu'un litre de solution d'urée à 2 % dissout en moyenne 0.529 d'acide urique, de telle sorte que 1 500 à 2 000 centimètres cubes d'urine à 1,5, 3, 7 % d'urée peuvent dissoudre, grâce à l'urée seule 0,8 gr. à 1 gramme d'acide urique. La solubilité de l'acide urique dans l'urine serait due à la formation de la combinaison :

ACIDE URIQUE + URÉE + EAU

Pour appliquer cette hypothèse à la dissolution de l'acide urique dans le sang il faudrait que l'urée fût en quantité plus grande qu'elle ne s'y trouve ; en outre il faudrait savoir si, dans le sang de gouteux, il y a bien une accu-

mulation d'urée comme l'ont constaté Garrod et Voit. S'il en était ainsi on pourrait admettre qu'au moment de l'accès la quantité d'urée formée ne serait pas suffisante pour tenir en solution l'acide qui se précipiterait.

L'alcalinité du sang en diminuant, l'acide urique se trouvant dans de moins bonnes conditions doit se séparer sous forme d'acide urique ou d'urates acides ; l'acidité urinaire, lorsqu'elle est très grande, est une cause de précipitation de l'acide urique. Cela n'est pas toujours vrai, car nous avons absorbé de l'acide lactique et nous avons observé que le premier jour l'urine déposait immédiatement après la miction, le second jour elle n'a pas troublé immédiatement, bien que la dose d'acide absorbé fût plus grande, le trouble ne s'est produit que le lendemain ; le troisième jour, malgré une quantité encore plus grande d'acide lactique, l'urine ne s'est pas troublée, ce n'est que plus tard qu'il s'est formé un dépôt. Du reste, nous avons mentionné qu'après l'absorption du salicylate de soude il pouvait se produire un dépôt immédiat dans l'urine. Les recherches de Robert et Pfeiffer ont démontré que la précipitation de l'acide urique était due à la décomposition des quadriurates que nous avons signalés ci-dessus ; il se produirait un phénomène semblable à celui de la dissociation par l'eau de certains sels inorganiques, sulfates, nitrates mercuriques et sels solubles de bismuth, seulement il ne se produirait pas un sous-sel mais un sel acide insoluble ou peu soluble et de l'acide urique. Dans l'urine, les quadriurates se dédoubleraient donc et les diurates formés réagissant sur les phosphates seraient transformés en quadriurates qui se décomposent à leur tour. Dans la goutte, c'est la décomposition de ces quadriurates qui amènerait l'accès de goutte aiguë. Nous nous sommes demandé grâce à quel processus ces quadriurates se maintiennent en solution dans le sang, nous avons invoqué la présence de certains sels. Or, la solubilité de ces composés est diminuée par la richesse du sang en sels, et ceux qui sont les plus défavorables sont ceux du sodium, tandis que ceux de potassium n'ont pas d'action et empêchent plutôt la précipitation de l'acide urique. La théorie de Robert n'est guère plus satisfaisante que celle de Garrod ; car on ne voit pas très bien pourquoi les quadriurates se décomposeraient dans le sang. Quelle serait la cause de ce phénomène ? On ne saurait invoquer une diminution de la densité, comme l'a constaté Garrod, ni une augmentation de la teneur en eau, car alors toute absorption de liquide provoquerait la précipitation d'acide urique ; du reste, est-il bien prouvé que l'acide urique se trouve à l'état de quadriurate ? Pfeiffer ayant constaté que l'acide urique se sépare de l'urine des goutteux à l'état cristallisé avec une très grande facilité, en donnant des cristaux de couleur brique se déposant sur les parois et dans le fond du récipient, admet que l'acide urique se trouve dans le sang et les urines sous forme d'une combinaison se dissolvant difficilement. Pour prouver qu'il en était ainsi il filtrait l'urine sur un papier contenant de l'acide urique ; or, ce dernier était retenu en plus grande quantité, quand il s'agissait de goutteux, que lorsque l'on avait affaire à des urines d'individus normaux ; et quand il se produisait un accès, c'était l'inverse qui avait lieu. Ces expériences sont plus démonstratives chez les adultes bien portants de 30 à 50 ans ; moins souvent chez les femmes, les enfants et les vieillards on observe un phénomène semblable, qui, remarquons-le, est indépendant de l'acidité de l'urine et de sa richesse en acide urique. Nous avons nous-même observé le fait suivant : Si l'on prend de l'urine d'arthritique et qu'on la traite comme si on voulait doser l'albumine par la méthode d'Esbach, il se produit souvent très rapidement, parfois plus tard, de gros cristaux rouges qui se déposent contre les parois du tube ; avec une urine ordinaire nous n'avons jamais constaté cela, il se fait une petite cristallisation au bout d'un temps assez long et les cristaux se précipitent plutôt au fond du tube et ne sont pas adhérents aux parois comme les

autres. Cela se remarque surtout chez les arthritiques qui ont un peu de congestion ou d'hypertrophie hépatique.

Jusqu'à présent, nous avons vu que l'on attribuait la goutte soit chronique, soit aiguë à des phénomènes physicochimiques provenant soit d'une accumulation de l'acide urique qui se produisait en trop grande quantité et était retenu dans l'organisme, soit à une décomposition de combinaisons salines qui produisaient de l'acide urique et des biurates. Or, ces hypothèses ne s'accordent pas toujours avec les faits, puisque d'une part il y a, comme l'ont démontré Garrod, Jacksch et Klemperer, des maladies telles que le saturnisme, les néphrites, les affections fébriles, certaines affections cardio-pulmonaires, les anémies graves où il se produit une augmentation d'acide urique, d'autre part, les conditions de solubilité de l'acide urique peuvent varier chez des individus bien portants sans qu'il se produise d'accidents goutteux, et l'on ne peut invoquer l'abondance de composés salins dans le sang, composés qui insolubiliseraient les combinaisons uriques, puisque dans le rhumatisme, par exemple, MM. Becquerel et Rodier ont constaté une diminution de la quantité de sels et que Garrod lui-même a signalé l'abaissement de la densité du sérum chez les goutteux.

TROUBLES DE LA NUTRITION

On a considéré la goutte comme résultant d'un ralentissement des échanges nutritifs. M. Bouchard a été l'un des grands défenseurs de cette théorie. Il s'exprime ainsi : « L'examen du sang et des urines nous a conduit à cette conclusion probable : c'est qu'il y a dans la goutte formation exagérée ou destruction trop lente des acides organiques. C'est là un des caractères qui appartiennent à ce que nous appelons la nutrition retardante. Or, nous constatons chez les goutteux d'autres caractères de ce ralentissement. Les goutteux brûlent mal la graisse ; la lithiase biliaire n'est pas rare chez eux, l'obésité est fréquente. Les goutteux brûlent mal le sucre, le diabète a été considéré comme une maladie goutteuse, et, sans parler du diabète, la glycosurie passagère s'observe assez souvent au cours de la goutte. Elle a été signalée par Prout ; par Lehmann, par Gairdner, j'ai pu l'observer dans trois cas. Les goutteux brûlent mal la substance azotée. Dans les métamorphoses des assimilatrices que subit chez eux la matière protéique une part plus considérable qu'à l'état normal s'élimine sous la forme d'acide urique, sans arriver à cet état d'oxydation plus parfaite qui donne naissance à l'urée. Bien plus, l'élaboration insuffisante des matières albuminoïdes peut s'arrêter avant qu'elles passent à l'état de matières cristalloïdes, et l'on peut observer chez eux surtout pendant l'accès, des pseudo-albuminuries, que les réactions chimiques permettent de ne pas attribuer à une lésion rénale. Ainsi en ne considérant que les éléments physiologiques de la maladie, nous arrivons à cette conception que viendra renforcer l'analyse clinique : c'est que la goutte est encore une maladie caractérisée essentiellement par le retard de la nutrition ».

Cette conception de la goutte n'est pas admissible, comme il ressort de ce que nous avons déjà dit, la pathogénèse de cette affection d'après l'opinion de M. Bouchard se trouve contredite par tous les faits signalés. Du reste, on a pris pour base des recherches sur les modifications de la nutrition, dans la goutte, les dosages d'urée sans tenir compte ni de l'azote total, ni de la résorption. Or, il y a parité entre la proportion d'azote éliminé par les urines et les matières fécales, avec celle de l'azote absorbé dans l'alimentation ; cette règle est bien, il est vrai, soumise à quelques variations, cependant elle se confirme dans presque tous les cas, c'est ce qu'ont prouvé les recherches de Nogel, Magnus-Lévy et Schmoll. Deux cas peuvent se présenter :

I. — La quantité d'azote éliminée est supérieure à celle introduite dans l'organisme. Les conditions dans lesquelles cela se produit sont : 1° La destruction des tissus de l'organisme (Fièvres, absorption de toxines, virus, etc.). 2° Élimination des produits de rétention (néphrite).

II. — La quantité d'azote éliminée est inférieure à celle qui est absorbée : 1° Dans la convalescence, la croissance et le traitement par le massage. 2° Dans la néphrite par les produits de rétention.

Voici des faits constatés par Nogel et Schmoll et qui n'ont pas encore été signalés. « Avec une nourriture qui permet à l'individu normal de maintenir son poids plus ou moins constant, on a, dit le D^r Schmoll, constaté chez les gouteux une rétention d'azote qui peut atteindre 10 grammes par jour. Dans mes recherches elle n'était que de trois grammes par jour en moyenne, ce qui correspondait à environ 85 grammes de substance musculaire. On pourrait penser que ce déficit d'azote a pu être transformé en albumine, mais on n'est pas arrivé à constater l'augmentation du poids total consécutive pendant que la rétention d'azote était constante pendant toute la durée, bien longue, des recherches (1). Il est donc permis de supposer que cet azote est retenu dans l'organisme sous forme des produits, ayant résulté de l'échange nutritif : *ces produits ne peuvent pas être de l'acide urique*, vu que les quantités d'azote sont trop considérables. On pourrait penser, dans ces circonstances, à la néphrite ayant compliqué la goutte, comme c'est souvent le cas. Mais cette hypothèse a dû être rejetée, vu l'absence d'albumine dans les urines et de tout symptôme clinique de la néphrite. Une autre preuve contre la probabilité d'une néphrite est fournie par le fait que l'élimination de l'anhydride phosphorique (P_2O_5), qui subit dans la néphrite des altérations plus fréquentes encore que l'urée, n'a point été troublée. Les aliments avaient été analysés et le malade était soumis à la plus stricte observation. Nous voyons donc que l'accumulation d'azote devient assez considérable, et on conçoit facilement que cette période de rétention d'azote ne peut durer indéfiniment, et qu'elle doit être suivie par une période pendant laquelle la quantité d'azote éliminée est plus grande que celle introduite par la nourriture ». Nous avons déjà indiqué plus haut que nous avons remarqué chez des arthritiques une rétention d'azote urinaire, mais que la proportion des phosphates avait considérablement augmenté. Magnus-Lévy a constaté que dans de nombreux cas le déficit d'azote se montrait pendant les accès de goutte. Cet auteur pense qu'il se produit pendant l'accès des matières toxiques résultant de la décomposition des albuminoïdes. Schmoll n'admet pas qu'il y ait destruction de composés albumineux, pour lui le processus toxigène qui accompagnerait cette destruction ne joue dans cette théorie que le rôle d'un *deus ex machina*.

Du reste, rien ne démontre que les phénomènes invoqués par Magnus-Lévy se produisent. On ne constate pas d'autres anomalies dans les échanges nutritifs, l'élimination de l'acide phosphorique est normale. Toutes les recherches sur ce sujet démontrent que les échanges gazeux sont normaux. Ainsi donc chez le gouteux il se produit une rétention d'azote assez considérable, à quoi est-elle due ? C'est là le nœud de la question et qu'aucune théorie jusqu'à présent n'a pu résoudre.

Ebstein admet comme Garrod que la goutte serait due à une augmentation de l'acide urique, mais ce n'est pas la précipitation de cet acide qui serait cause des phénomènes inflammatoires que l'on observe. La stase de l'acide urique dans le sang serait due : 1° à la formation exagérée d'acide urique, ce

(1) L'homme à l'état normal exhale par les poumons 5 à 6 grammes d'azote provenant des réactions qui se produisent au sein de l'organisme. Dans la goutte, cette proportion d'azote ainsi éliminée augmente-t-elle. S'il en était ainsi, on comprendrait pourquoi il y a un déficit d'azote. Aucune recherche n'a été faite à ce point de vue : de telle sorte qu'on ne sait s'il y a réellement rétention d'azote ou si ce dernier est éliminé à l'état gazeux.

serait le cas le plus fréquent dans la goutte articulaire ; 2° à la diminution de l'excrétion urique qui a lieu dans la néphrite dite goutteuse. La surproduction d'acide urique dans la néphrite goutteuse primitive s'explique par la localisation de cet acide dans des endroits anormaux, dans les muscles et dans la moelle osseuse. L'accumulation de l'acide urique peut devenir considérable et alors il se produit une véritable intoxication ; alors cet acide ou ses sels agissant suivant leur proportion et leur état de concentration provoquent des lésions des tissus et organes dans lesquels ils se répandent avec le courant sanguin, amenant leur nécrose. Le lieu d'élection de ces dépôts est le cartilage articulaire où ils ne se produisent pas toujours à l'état de tophus mais en tout cas ne sont plus redissous et sont entraînés par le torrent circulatoire. Il n'y aurait pas diminution d'excrétion urique comme l'admettait Garrod, dont les analyses sont sujettes à caution. La nécrose serait une condition nécessaire du dépôt d'urates dans les tissus. Pfeiffer considère comme Garrod et Ebstein que l'acide urique est la cause de l'accès de goutte, mais pour lui ce n'est point une formation exagérée, mais une accumulation dans les tissus à cause de l'élimination moindre. Pour cet auteur l'excrétion de l'acide urique augmente beaucoup dans l'accès dès le début, contrairement à ce que prétend Garrod, surtout chez les malades forts et bien nourris. L'acide urique se trouverait, dans la goutte, sous une forme peu soluble, il en résulterait une diminution de l'excrétion et le sang en serait sursaturé ; dans le cas de traumatisme l'acide urique passe dans les tissus. Le flux urique est accompagné d'un accroissement notable des tophus petits jusqu'alors, mais qui diminuent de nouveau après l'accès. L'élimination de l'acide urique qui avant l'accès a lieu sous la forme d'acide libre, se produit à l'état d'urates alcalins pendant l'attaque ; du reste, si l'on injecte de l'acide urique, il se produit une inflammation locale, l'irritation s'accroît sous l'influence des alcalins et diminue au contraire après l'absorption de liqueurs acides. L'accès de goutte est donc le résultat d'un entraînement par le sang qui est redevenu alcalin, de l'acide urique qui s'était déposé dans les tissus, par suite d'une diminution de l'alcalinité du sang et des autres humeurs de l'organisme. Il résulte donc de là que l'accès de goutte aurait pour but la résorption de l'acide urique déposé à l'état solide dans les tissus. On se demande vraiment pourquoi il se déposerait d'abord de l'acide urique résultant d'une accumulation dans ce tissu pour ensuite, sans aucune raison, être éliminé. Tout cela est non seulement hypothétique, mais encore un enfantillage. Il semblerait que le jeu des tensions chimiques et vitales est soumis aux lois du hasard et ne se trouve réglé que par les élucubrations de notre imagination. Il faut bien pourtant, avant de faire n'importe quelle recherche, se pénétrer de cette vérité, que dans la nature rien n'est abandonné aux caprices du hasard, que tout est absolument réglé et il semble absurde que les conditions se trouvant les mêmes, les résultats soient différents. Pourquoi donc le sang deviendrait-il alcalin, pourquoi donc l'acide urique s'accumulerait-il pour être éliminé ensuite ; pourquoi ne s'éliminerait-il pas de suite puisque sa formation n'est pas exagérée ? Du reste, Pfeiffer a basé sa théorie sur des données qui ont été trouvées inexactes et n'ont pas toutes été vérifiées.

Selon Haig, l'acide urique agirait comme un poison et son excrétion ne dépendrait que fort peu des conditions de sa formation, mais surtout de celles qui modifient sa solubilité. L'accumulation de cet acide provoquerait les troubles de la goutte, du rhumatisme, de la migraine, de l'épilepsie, de la dépression cérébrale, etc. Quand se produit la dissolution de l'acide qui s'est déposé, il se produit des accidents caractéristiques, céphalée, dépression cérébrale, mélancolie, accès épileptiques, résultant d'une irritation des vaso-constricteurs ; la diminution de l'intensité des symptômes après l'injection des acides, et leur aggravation par l'injection d'alcalins seraient dues à ce que, dans le premier cas, l'acide est en partie insolubilisé tandis que dans le se-

cond, il est dissous en plus grande quantité et est entraîné par le torrent circulatoire. Cependant il ne semble pas prouvé qu'il y ait accumulation d'acide urique dans l'attaque de goutte, de rhumatisme, d'épilepsie, etc., comme l'admet Haig : du reste, comme le fait remarquer fort judicieusement le Professeur Garnier, il devrait se produire une diminution correspondante de l'excrétion urique que l'auteur n'a pas cherchée. Les recherches de Herter et Smith ont démontré que dans la chorée, l'épilepsie, la neurasthénie, la migraine, il y a constamment augmentation de l'excrétion urique, mais ces auteurs sont arrivés au même résultat, relativement à d'autres affections, de sorte que l'augmentation constatée ne peut être considérée non comme une cause de maladie, mais plutôt comme un symptôme final commun à des troubles de nutrition de diverse nature.

Noorden admet que la nécrose est due non à de l'acide urique mais à un ferment ; l'acide n'aurait, d'après lui, aucune influence sur la symptomatologie de la goutte. Voici l'opinion de cet auteur. L'apparition de l'acide urique dans le sang au moment des accès constituerait un phénomène secondaire et n'aurait aucune relation avec la cause première de l'accès de goutte. Au cours de cette affection il se produirait dans le tissu des altérations soit inflammatoires, soit nécrotiques, dont nous ignorons les causes, et qui seraient accompagnées des symptômes caractéristiques de la goutte, c'est à-dire l'apparition locale de l'acide urique dans les tissus enflammés. Ce serait un ferment local très actif qui, indépendamment de la quantité et des qualités de l'acide urique formé en d'autres endroits, serait la cause de la production et de l'accumulation de l'acide urique.

Klemperer admet l'existence de substances nécrotiques spéciales qui provoqueraient la goutte et produiraient la nécrose ; elles occasionneraient d'une part la surproduction d'acide urique et d'autre part l'augmentation qui se produit consécutivement dans le sang. Ces matières auraient une attraction particulière pour l'acide urique et le soustrairaient au sang ; le fait que le sang au moment de l'accès peut encore dissoudre une forte proportion d'acide urique paraît justifier cette hypothèse. Le même auteur considère, parmi les substances pouvant provoquer la nécrose goutteuse, l'alcool et le plomb comme les plus actives. On sait que le saturnisme est une des causes de la goutte les plus connues.

De toutes les théories que nous venons d'examiner, celles qui nous semblent les plus proches de la vérité sont celles de Noorden et de Klemperer. Il doit certainement exister un ferment producteur de l'acide urique, et il existe aussi des matières propres à provoquer la goutte ; mais ni le ferment ni les matières gouteuses ne se comportent comme le pensent les deux auteurs indiqués. Nous verrons comment on peut expliquer leur action. Quoiqu'il en soit, il est hors de doute qu'il y a dans la goutte accumulation de l'acide urique au moment des accès, accumulation provenant soit de surproduction soit d'une diminution de l'excrétion. On est généralement d'avis que c'est la formation exagérée qui est la vraie cause de la goutte car, chez le gouteux, l'élimination de l'acide urique n'est point affaiblie, car, après l'absorption de thymus, on constate la même augmentation d'acide urique que chez l'homme sain. Cependant le Dr Schmoll, qui avait constaté le premier le fait précédent, est d'avis que dans le cas donné il n'y a pas surproduction puisque celle-ci correspondrait à une élimination plus considérable, il n'y a pas non plus rétention puisque le rein, comme il l'a démontré, est capable d'éliminer des quantités très grandes d'acide urique ; en conséquence, les deux hypothèses sont inexactes. Nous venons de voir qu'il n'est guère possible d'admettre que l'accumulation de l'acide urique dans l'organisme provient d'un défaut d'élimination, elle résulte donc d'une production exagérée de ce corps, aux dépens de quoi se forme-t-il ? deux hypothèses sont possibles : 1° L'acide urique peut, pendant

l'accès de goutte, provenir d'une destruction énorme des tissus riches en éléments cellulaires, et alors le rein n'est pas capable d'éliminer toute la masse d'acide produit dans le sang. Mais cela n'a pas lieu seulement dans la goutte, mais se passe dans d'autres affections. 2° L'acide urique peut se former en quantité normale mais ne pas s'oxyder comme cela a lieu dans l'état normal. Ce serait, en acceptant cette hypothèse, retomber dans les erreurs que nous avons déjà combattues. Il ne reste qu'à admettre qu'il y a surproduction d'acide urique par la destruction trop grande des cellules.

THÉORIE NUCLÉINIQUE

Lorsqu'on soumet à la digestion pepsique les matières albuminoïdes, surtout celles qui contiennent des éléments cellulaires, il en reste constamment une partie qui n'est pas attaquée et que Meissner avait appelée *Dyspeptone*. Or, cette matière insoluble est la *Nucléine* ou la substance qui constitue spécialement le noyau cellulaire. Cette nucléine a été trouvée dans le pus, le cerveau, le foie, la rate, la laitance de saumon, dans la caséine du lait de vache, dans la levûre de bière, dans les crachats de la phthisie et surtout de la pneumonie. Un grand nombre de graines oléagineuses (pavot, colza, coton, arachides, etc.), de moisissures, de noyaux de cellules végétales en contiennent. La nucléine a été trouvée par Hoppe-Seyler dans une tumeur papillomateuse, et par Landwehr dans le mucus des liquides de synoviale.

Les recherches faites sur la constitution chimique de la nucléine ont démontré qu'elle contenait du phosphore en proportions variables et qu'elle se dédoublait de diverses manières. Hoppe-Seyler a divisé les différentes nucléines en trois catégories :

1° *Nucléines* fournissant par dédoublement de l'*albumine*, de l'*hypoxanthine* et de l'*acide phosphorique*, nucléines du pus, des globules rouges nucléés, de la levûre de bière.

2° *Nucléines* se décomposant en *albumine* et *acide phosphorique*, nucléines du jaune d'œuf et de la caséine.

3° *Nucléines* ne donnant que de l'*hypoxanthine* et de l'*acide phosphorique*. nucléine de la laitance des poissons.

On voit combien les nucléines diffèrent par leur mode de décomposition, il n'y a que l'acide phosphorique qui soit commun aux trois groupes. A côté des autres produits de dédoublement se rencontrent la xanthine, la guanine, l'adénine, etc., mais on n'a pas encore trouvé l'acide urique. Quant à la matière albuminoïde, elle se rapproche de l'hémiprotéïdine de Schutzenberger, de la mucine, de la kératine et la substance amyloïde. Quoiqu'il en soit, le groupe des nucléines est un groupe bien disparate et même les produits de dédoublement ne sont pas en quantité constante, l'acide phosphorique varie beaucoup, il en est de même de l'hypoxanthine. Examinons d'abord certaines réactions et voyons si elles sont suffisamment caractéristiques pour permettre de considérer les nucléines comme des entités chimiques. D'abord elles se décomposent avec une facilité remarquable, l'eau bouillante suffit pour leur enlever presque tout leur acide phosphorique ; avec les alcalis ce dédoublement est plus rapide. L'eau froide, elle-même, après un contact suffisamment long, les décompose, et la liqueur est acide et contient de l'acide phosphorique. Ce dédoublement rappelle beaucoup celui qu'éprouvent certains sels, tels que ceux de bismuth, de mercure, d'antimoine et d'étain. Le suc gastrique au bout d'un temps plus ou moins long, douze heures pour la levûre de bière (Kossel), les dissout. La nucléine de la caséine (paranucléine) est plus résistante, mais elle finit par se décomposer et Salkowski a trouvé qu'elle finissait par donner

une solution limpide contenant le phosphore sous forme d'une combinaison organique, acide paranucléinique. Wroblewski a constaté que la paranucléine de la caséine du lait de vache, après une digestion prolongée pendant fort longtemps dans l'acide chlorhydrique, ne donnait plus les réactions des albuminoïdes mais s'était considérablement enrichie en phosphore. Moraczewski a constaté que, malgré l'absence de nucléine dans les produits de la digestion gastrique du lait de femme, la caséine spéciale renfermait néanmoins du phosphore. On voit donc que la non dissolution dans le suc gastrique n'est pas absolue, du reste, la mucine, la kératine, la matière amyloïde, présentent à ce point de vue les mêmes caractères, il en est de même de l'hémiprotéine et de l'hémiprotéidine de Schutzenberger, ces deux composés sont sans doute des produits de polymérisation de l'albumine. Du reste, la combinaison de l'aldéhyde formique et de l'albumine résiste fort longtemps à l'action de la pepsine, il en est de même, ainsi que nous l'avons constaté, de l'albumine coagulée par l'acide métaphosphorique, lorsque cette coagulation a eu lieu en liqueur très concentrée et lorsque l'on a maintenu quelque temps le mélange à la température de 37 à 43°. La nucléine du pus finit par être digérée par la trypsine.

Du reste, Worms-Müller est d'avis que les nucléines ne sont que des mélanges ; et Liebermann, à la suite de recherches sur la constitution des nucléines, les a considérées comme des combinaisons de matières albuminoïdes et d'acide métaphosphorique, on a obtenu artificiellement des nucléines contenant des bases xanthiques. Cependant Altmann a préparé avec les différentes nucléines un acide : l'acide nucléinique, qu'il prétend être le corps qui dans les expériences de Liebermann a produit avec les matières albuminoïdes des précipités semblables à la nucléine.

Nous avons fait une série d'expériences pour nous rendre compte de la nature des nucléines. Les voici : On sait que l'albumine d'œuf traitée par une solution alcaline se prend en masse et donne l'albuminate alcalin de Lieberkuhn. Eh bien, si l'on additionne l'albumine d'une solution alcaline d'acide urique, la matière se prend en masse transparente. On lave de manière à enlever l'excès d'alcali et d'acide urique, et on laisse en contact avec de l'eau ; peu à peu la matière devient acide et si, à ce moment, on fait bouillir, l'acidité augmente et l'eau elle-même présente une réaction acide ; on y trouve des traces d'acide urique. Si on fait bouillir avec de l'acide chlorhydrique, de la liqueur rouge, qui en résulte, on peut séparer une forte proportion d'acide urique par le procédé Salkowski-Ludwig.

2° L'albumine d'œuf étant additionnée de phosphate d'ammoniaque est mélangée à une solution alcaline d'acide urique, il se produit un magma qu'on lave bien jusqu'à disparition d'acide phosphorique, d'acide urique et d'alcali ; on presse, on fait bouillir avec de l'eau, la masse devient acide et cède de l'acide urique, de l'acide phosphorique au liquide.

3° L'albumine d'œuf étendue de son volume d'eau est mélangée avec de l'urate de soude, on peut opérer aussi sur l'albumine pure, mais il faut que l'urate soit neutre, on précipite par l'acide métaphosphorique, on sépare le précipité, le lave et l'exprime. La matière est acide et se dédouble en acide urique et acide phosphorique.

Nous n'avons pas essayé la xanthine, l'hypoxanthine, non plus que la digestion gastrique ; cependant il est à supposer que l'on arriverait peut-être à des résultats semblables bien qu'avec l'hypoxanthine Liebermann n'ait pu, dans ses expériences, obtenir de combinaison nucléinique.

Ces faits démontrent donc que l'on peut obtenir artificiellement des composés albuminoïdes rappelant ces nucléines ; ce qui prouve que ces corps sont certainement des mélanges. Du reste, M. Chabré a montré le rôle que la lécithine jouait dans l'ossification. Ayant préparé une solution contenant à la fois du bicarbonate de chaux et du phosphate de chaux, et obtenue en mélangeant

du chlorure de calcium avec du bicarbonate et du phosphate de sodium, il y ajouta de la lécithine broyée et filtrée ; il obtint ainsi un précipité. Est-ce que les nucléines ne seraient pas produites par un phénomène du même genre⁽¹⁾, car on trouve toujours à côté d'elles, dans les organes où elles se rencontrent, de la lécithine. En outre, les expériences que nous avons faites ne permettraient-elles pas d'expliquer comment se produisent les tophus dans la goutte, et comment l'acide urique se dépose.

Malgré toutes les contradictions que nous avons relevées, quant aux nucléines et aux acides nucléiniques, on admet aujourd'hui que c'est leur décomposition qui produit l'acide urique et par suite la diathèse urique. On avait constaté depuis longtemps que les leucémiques produisaient beaucoup d'acide urique, on en a conclu qu'il devait y avoir une relation entre les globules blancs et la production d'acide urique. On ne pouvait attribuer la formation de cet acide à une insuffisance d'oxydation par suite de la diminution des globules rouges, on la rattacha au développement anormal de la rate. Cependant il y a d'autres affections où la rate est tuméfiée (fièvre intermittente, typhus, etc.), et dans le cours desquelles on n'a pu constater une production anormale d'acide urique. Les leucoérythémiques soumis au même régime qu'un homme sain excrètent la même quantité d'urée que ce dernier, mais l'acide urique augmente considérablement (Fleischer, Penzoldt, Voit et Pettenkofer). Stadthagen admet que si le leucémique élimine plus d'acide urique, c'est qu'il en fabrique davantage par suite d'une anomalie de la nutrition due à la leucémie. Ayant injecté des nucléines dans le sang d'un lapin, il constate une élimination quadruple d'acide urique,

Minkowski remarqua que l'hypoxanthine administrée à des oies par voie sous-cutanée augmentait la proportion d'acide urique éliminée. Il fit absorber à des mammifères de la nucléine mais il n'observa pas d'augmentation de cet acide. Du reste, la nucléine se digérant très difficilement a pu passer dans les fèces, cependant, il y avait une élimination notable d'acide phosphorique dans l'urine. En injectant chez l'homme de la nucléine on obtint une excrétion plus considérable d'acide urique 0,7 à 1 gramme. Stadthagen expérimenta sur des individus à jeun. On sait qu'au bout de la quatorzième heure après le repas l'acide urique reste stationnaire ; or, si après la dix-huitième heure on administre de la nucléine on observe pour le même espace de temps (2 heures) une élimination double et triple d'acide urique.

Du reste, Horbaczewski ayant fait réagir de la pulpe de rate très riche en globules blancs, sur le sang défibriné et frais du veau, le tout étant maintenu 5 à 8 heures à une température de 37 à 40° en présence d'un courant d'air lent, a obtenu de l'acide urique, avec la pulpe de rate humaine et le sang humain il obtint le même résultat⁽²⁾. Il répéta l'expérience en laissant d'abord putréfier légèrement la rate, il constata encore la production d'acide urique, et mélangea ensuite le liquide dont on avait séparé tous les dérivés xanthiques et uriques avec du sang et répéta l'expérience précédente, il isola ainsi 0,0025 gr.

(1) Il est possible que les nucléines ou nucléo-albumines se forment dans l'économie par l'union des globulines et autres albuminoïdes, à l'acide phosphorique et aux bases xanthiques des tissus (A. Gauthier, *Chimie Biologique*).

(2) Nous nous permettrons de mettre en doute les résultats expérimentaux d'Horbaczewski, car d'autres auteurs ont essayé par une méthode analogue à chercher l'explication de certaines réactions se passant au sein de l'organisme, et ils sont arrivés à des résultats négatifs. C'est ainsi que Popoff expérimentant dans le laboratoire de M. A. Gautier n'a pas réussi à transformer les sels ammoniacaux (organiques) en urée en les mettant digérer à 35° 40° C. avec de la pulpe de foie, de rate, des reins mélangée à du sang. Bunge lui-même n'a pu accomplir dans les mêmes conditions avec de la pulpe de rein l'acide benzoïque en acide hippurique. Ces deux auteurs ne sont arrivés à des résultats probants qu'en faisant traverser l'organe sur lequel on opère et à l'état vivant par des solutions du corps à essayer.

d'acide urique pour 1 gramme de pulpe de rate, il constata aussi la présence de xanthine, d'hypoxanthine, etc. La nucléine de pulpe de rate a également donné après putréfaction de l'acide urique. Donc les leucocytes sont les éléments cellulaires producteurs de l'acide urique, car il n'est pas possible d'attribuer aux autres cellules de l'organisme la production de ce corps pendant la vie, car elles sont des formations non soumises à des variations ni à des changements rapides. Il n'y a que les leucocytes qui, par leur instabilité et leurs variations numériques, puissent subir une destruction susceptible de fournir de l'acide urique. Ces faits sont appuyés sur l'augmentation de leucocytes après l'administration de viande et l'augmentation d'acide urique qui en est la conséquence. La quinine et l'atropine qui produisent de l'hypoleucythémie diminuent l'excrétion urique. La pilocarpine, qui agit d'une façon différente, c'est-à-dire qui augmente la leucocytose, provoque une augmentation de l'acide urique. Signalons que la pilocarpine provoque une abondante sudation, qu'elle agit comme produisant une intense diaphorèse dans les tissus, ce qui indique une action spéciale sur l'épithélium des vaisseaux capillaires qui, comme on le sait, sont chargés de la production de la lymphe. L'atropine au contraire contracte les vaisseaux. C'est un produit sur lequel l'attention ne s'est pas suffisamment portée, quand on a cherché une relation entre l'hyperleucocytose et l'élimination d'acide urique. En activant les échanges intra-cellulaires la pilocarpine ne produirait-elle pas une plus grande énergie vitale des cellules ? L'antifébrine et l'antipyrine, tout en produisant une augmentation des leucocytes, sont sans action sur l'élimination urique. Horbaczewski admet que dans ce cas il y a non multiplication mais conservation des leucocytes. Chez des individus atteints de cancer de l'estomac, il n'y a pas en, après absorption d'aliments, d'hyperleucocytose et par suite pas d'augmentation d'acide urique. Enfin un grand nombre de maladies où il y a leucocytose, il y a production d'acide urique, pneumonie, intoxication phosphorée, anémie simple et pernicieuse. Dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone se produit-il une augmentation des globules blancs, concomitante de celle de l'acide urique ? Voyons s'il y a vraiment hyperleucocytose dans les cas signalés par Horbaczewski. Schultz, Goldscheider et Jacob ont trouvé que les leucocytes des différents territoires vasculaires se comportent différemment. Schultz a constaté que l'hyper et l'hypoleucocytose étaient dues à une inégale distribution des leucocytes. Pour Goldscheider et Jacob l'hypoleucocytose serait due à une accumulation des leucocytes dans les capillaires du poumon et l'hyperleucocytose proviendrait de ce que les leucocytes abandonnent les organes où ils se produisent. Ces objections des auteurs que nous venons de citer concordent avec ce fait qu'au moment du repas il y a tuméfaction des cellules du foie (Cl. Bernard), que les leucocytes charrient les peptones (Hofmeister), que la quinine arrête la diapédèse (Binz), enfin que la pilocarpine agit sur les vaso-dilatateurs et l'atropine sur les vaso-constricteurs. Du reste, si l'on admettait avec Horbaczewski l'augmentation de leucocytes il faudrait qu'il y ait en même temps une destruction simultanée de ces derniers. Lævith a admis qu'une hypoleucocytose se produit d'abord puis une hyperleucocytose. Rien ne vient justifier cette hypothèse qui est infirmée par le fait que l'on ne trouve pas de débris leucocytaires, et que l'on ne constate pas de destruction.

Richter a mis en évidence certains faits intéressants : Dans le typhus abdominal où la leucocytose fait complètement défaut, il y a comparativement à l'état normal une augmentation considérable d'acide urique pendant que le nombre des leucocytes n'a pas augmenté. L'élimination d'acide urique était encore énorme dans un cas d'angine accompagnée de leucocytose mais cette élimination a persisté après la fièvre et après la disparition de la leucocytose. Richter cite encore un cas de pneumonie ayant présenté les mêmes phénomènes. Les cas d'affections chroniques du sang et les cachexies montrent qu'il

n'y a pas de rapport entre l'élimination d'acide urique et la leucocytose ; enfin nous ne ferons que signaler les travaux de Kulmau et de Weiss qui ne sont pas probants et qui sont plutôt défavorables à la théorie de Horbaczewski. Du reste, le sang de leucocythémiques ne contient pas d'acide urique et alors si cet acide provenait de la destruction des leucocytes on se demande comment il ne s'en rencontrerait pas dans le liquide qui les contient ; on peut objecter il est vrai que c'est dans la lymphe que cette destruction peut se produire, mais alors, pour s'éliminer, et devrait repasser par le sang puisque la lymphe revient au sang et s'il n'existe pas dans ce dernier, c'est qu'il a été détruit et par suite il ne saurait être éliminé. Il y a les recherches de Weintraud qui, après une administration de 500 à 1 000 grammes de thymus obtint une quantité d'acide urique double et triple de la normale. Dans ce cas la leucocytose ne fût pas plus considérable qu'avec la viande. Umber a trouvé qu'après l'absorption de 300 grammes de thymus il n'y avait pas d'augmentation d'acide urique. Ces faits montrent que l'acide urique peut provenir des nucléines mais pas d'une manière absolue. Hess et Schmoll expérimentèrent sur eux-mêmes. Ils absorbèrent des blancs d'œufs, du jaune d'œuf. Dans le premier cas il y avait augmentation de l'azote excrété, dans le second où il y avait ingestion de para-nucléine, il y avait aussi augmentation de l'azote, mais non d'acide urique pas plus que dans le premier cas. En ajoutant du thymus à la nourriture, il y eut augmentation d'acide urique, et les deux expérimentateurs tirent cette conclusion de leurs recherches, c'est que la nourriture, pour donner de l'acide urique, doit contenir des groupes à noyau d'alloxane.

On peut faire à ces recherches les objections suivantes : 1° Quel âge avait le thymus absorbé. On sait que la composition de cet organe varie considérablement suivant l'âge de l'animal dont il provient ; le thymus de veau de 3 mois contient moins d'albumine, moins de matières grasses et moins de gélatine que celui d'un bœuf de 18 mois, celui d'un veau de trois semaines contient plus de sels que celui des veaux moins et plus âgés ; 2° le thymus contient des acides formique, acétique, lactique et succinique et du glucose. 3° il contient en outre de la xanthine et de l'hypoxanthine ; 4° la quantité d'acide phosphorique n'est pas suffisante pour produire une augmentation considérable de phosphore dans l'urine ; 5° la proportion de sels minéraux n'est que de 0,20 pour mille (Oidtmann) ; 6° la nucléine est presque inassimilable, on la retrouve presque entièrement dans les fèces. Enfin la proportion de thymus 500 à 1 000 grammes nous paraît exagérée, et il aurait fallu expérimenter dans des conditions plus en rapport avec l'alimentation normale.

Quant aux recherches d'Horbaczewski, on peut opposer les réflexions suivantes : 1° La rate est un organe dont la composition est très complexe, elle contient, indépendamment de l'albumine, de la cholestérine, de la xanthine, de l'hypoxanthine, de la guanine, de la jécotine, de la lécithine, de la cérébrine, de l'inosite des acides formique, acétique, propionique, lactique et succinique, des matières grasses ; 2° l'auteur n'a pas dosé les bases xanthiques avant ses essais ; 3° l'acide urique par putréfaction se transforme en xanthine et hypoxanthine et même rapidement (Salomon) ; 4° rien ne démontre que l'acide urique ne fut pas le résultat d'une synthèse puisque nous nous trouvons en présence des éléments capables de le produire, acide lactique, acide acétique, lécithine, etc... 5° quant à la nucléine de rate dont il a obtenu de l'acide urique, était-elle bien pure et n'avait-elle pas entraîné de cet acide (1) ?

(1) Est-ce bien de l'acide urique qui se produit dans le dédoublement de la nucléine en question. Le fait n'a pas été ni contrôlé, ni confirmé : Les recherches que nous avons faites à ce sujet ne sont nullement probantes et nous devons nous tenir sur la réserve avec d'autant plus de raison que Kossel a émis des doutes sur certaines conclusions que Horbaczewski a tiré de ses recherches.

Tous ces résultats ne satisfont donc pas l'esprit, et n'expliquent pas non plus pourquoi il y a accumulation d'acide urique dans la goutte et production de tophus. Il est vrai que Zerner a invoqué comme explication la variation du rapport acide urique à phosphate bisodique, ce rapport étant compris entre 0,20 et 0,35; chaque fois qu'il augmente c'est-à-dire que l'acide urique excrété est plus considérable et que le phosphate tombe au dessous de la normale, il y a formation de sédiments. Rien ne vient prouver que ce rapport soit bien exact, car il varie dans des limites vraiment trop étendues, de 0,20 à 0,35, c'est-à-dire de $\frac{1}{5}$ à $\frac{1}{3,44}$, et en outre nous ignorons absolument sous quelle forme se trouve l'acide phosphorique dans l'urine, il y a des phosphates alcalins et alcalino-terreux, nous ne savons pas à la faveur de quoi ces derniers se trouvent dissous. Pöhl fait intervenir l'action de la spermine qui, d'après lui, existe dans tout l'organisme. Pour cet auteur, la spermine se comporterait comme un agent d'oxydation, et par action de présence et comme un ferment. Cette idée est très bien trouvée mais rien ne prouve qu'il en soit ainsi. En effet, l'auteur se base sur ce fait que la spermine additionnée à un mélange de chlorure d'or, ou de sulfate de cuivre, et de poudre de magnésium, oxyde ce dernier et donne de la magnésie. Il faut pour produire la réaction la présence de sels de métaux lourds. Or, voici ce que l'on peut reprocher à cette réaction : 1° l'auteur s'est-il assuré que sa poudre de magnésium était exempte de magnésie ; 2° en présence de l'eau la poudre de magnésium s'oxyde assez rapidement (1) ; 3° En présence d'un sel tel que le chlorure d'or, le sulfate de cuivre, qui sont des sels à réaction acide, il a pu se produire un sel de magnésium ; 4° le magnésium a pu déplacer les métaux de leur combinaison saline ; 5° la poudre de magnésium a certainement réagi sur le chlorhydrate de spermine et produit du chlorure de magnésium sur lequel la spermine libérée a pu réagir ensuite pour précipiter à son tour de la magnésie. Pöhl indique encore une autre réaction, la coloration bleue que prend la résine de gaïac mélangée à de la spermine additionnée d'une trace de sang, mais cette réaction s'obtient directement avec le sang, il suffit d'avoir un papier préparé à l'instant avec la solution de résine pour que la coloration bleue apparaisse avec le sang. En plus, la spermine est-elle un corps bien déterminé, elle se présente sous forme d'un liquide sirupeux obtenu par précipitation avec l'acide phosphotungstique; or, rien ne prouve qu'il n'y a pas d'autres produits précipités en même temps et de plus les analyses de la spermine, même de son chloroplatinate, sont peu concordantes. Quoiqu'il en soit, Pöhl admet que cette base joue le rôle d'oxydant, qu'elle stimule en solution alcaline les oxydations internes, mais si le milieu devient neutre ou acide, son activité est annihilée, et comme elle se rencontre dans les tissus à nucléine et qu'elle fait partie de bases xanthiques (?) elle doit donc intervenir dans les phénomènes de nutrition de la cellule et son injection dans le torrent circulatoire active les oxydations, et le rapport azote urée à azote total monte et devient presque égal à l'unité. On peut opposer à cette dernière affirmation que l'urée n'est pas toujours produite par un processus d'oxydation, mais qu'elle prend aussi naissance par hydratation et que cette même urée est le résultat d'une synthèse entre l'ammoniaque et l'acide carbonique et qu'en conséquence sa formation peut être indépendante des phénomènes d'oxydation et être le produit d'une action spéciale du foie, et qu'enfin, l'acide urique est un des éléments normaux du poumon de l'homme et qu'il y est accompagné d'une faible proportion d'urée et d'une certaine quantité de glucose et d'inosite. Nous ajouterons qu'en raison de ces considérations, le rapport azote urée à azote total est insuffisant pour établir que les échanges nutritifs se passent normalement ou non dans l'organisme.

(1) Le magnésium décompose l'eau à froid et produit de la magnésie.

Nous nous sommes longuement étendu sur les différentes théories qui ont été émises sur la formation de l'acide urique et sur les causes de son accumulation dans le sang. Aucune d'elles n'est satisfaisante, et celle qui semble aujourd'hui généralement adoptée est celle qui fait dériver l'acide urique de la destruction des nucléines. Cependant il est certaines objections qui nous paraissent très sérieuses.

1° On sait avec quelle facilité les nucléines se décomposent puisqu'il suffit de les traiter par l'eau bouillante pour les dédoubler, alors comment se fait-il que les matières albuminoïdes qui sont beaucoup plus résistantes soient décomposées jusqu'au terme urée, tandis que pour les nucléines la décomposition s'arrêterait au terme urique ? Les recherches de Wähler et de Frerichs ont démontré que cet acide ingéré se transformait en urée.

2° S'il y a destruction de nucléines, pourquoi les herbivores n'éliminent-ils que des traces, et le plus souvent pas du tout d'acide urique, et cependant on trouve ce corps dans certains organes et dans le sang de ces animaux. On ne peut alléguer l'alcalinité du sérum sanguin, puisque, comme nous venons de le dire, on rencontre l'acide urique dans le sang, puisque les oiseaux et la tortue grecque dont le sang est plus alcalin que celui de l'homme, produisent de grandes quantités de cet acide, et que le lapin, dont le sang a une très faible alcalinité, n'élimine pas d'acide urique.

3° S'il y a destruction de nucléines, il faut qu'il y ait reproduction d'autre part, et alors quels sont les composés qui interviennent pour reproduire ces nucléines. Nous avons fait observer que certains champignons, que des microbes se développaient et se reproduisaient et par conséquent produisaient de la nucléine, soit sans être alimentés comme la levûre de bière et l'*Aspergillus* qui se développe sur du cuivre, soit en étant cultivés sur des milieux contenant de l'azote, sous une forme autre que la forme albuminoïde.

4° Le lait de femme ne contient pas de nucléine (Moraczewski) et cependant les enfants se développent et produisent une quantité considérable d'acide urique. On ne peut invoquer la leucocytose (1) puisqu'il a été démontré qu'elle n'intervenait pas dans la formation de l'acide urique. Si les enfants détruisaient d'une manière si énergique les nucléines, ils ne pourraient se développer, du reste, ils ont certains organes en voie de formation, tels que le cerveau, qui est peu développé ainsi que les organes génitaux.

5° On peut en dire autant de l'embryon de poulet, qui se développe au milieu d'un vitellus ne contenant pas de nucléine vraie et qui cependant sécrète de l'acide urique.

6° Pendant l'inanition il y a toujours production d'acide urique et cependant les organes les plus riches en nucléines ne perdent presque pas de poids ; en outre, chez le saumon, au moment de la reproduction il se développe des organes contenant beaucoup de nucléines tels que les organes génitaux et la laitance. Le vers à soie sécrète de l'acide urique au moment de former son cocon et il en sécrète au moment de sortir ; or, pendant la période de nymphe il s'est développé et a formé des organes nouveaux. Il faut donc que les nucléines se forment par voie de synthèse.

7° Si l'acide urique provenait de la destruction des nucléines, il y aurait chez les oiseaux et chez les serpents une rapide déchéance physiologique. Or, les reptiles peuvent rester longtemps sans absorber de nourriture.

(1) Les leucocytes, comme l'a démontré M. le prof. Ranvier, jouent un rôle dans la construction des tissus. Ils produisent des clasmotocytes, qui sont des leucocytes, ayant évolué dans une certaine direction. Sortis des vaisseaux sanguins par diapédèse et établis dans le tissu conjonctif, les leucocytes s'y engraisent, émettent des pseudopodes et subissent l'évolution particulière qui en fait des clasmotocytes, puis abandonnent par fragmentation, par effrilement, une partie de leurs substances qui est probablement utilisée par l'organisme.

8° Enfin pourquoi l'acide urique augmente-t-il sous l'influence d'une alimentation carnée, puisque l'hyperleucocytose n'intervient pas. Il semble qu'il devrait se passer un phénomène inverse puisque les cellules trouvant un aliment propre à leur entretien ne devraient pas se désagréger ainsi. En outre, les cellules fixes présentent une résistance telle qu'elle ne peut autoriser une destruction de leur propre substance immédiatement après l'absorption d'un aliment destiné à leur entretien ⁽¹⁾.

9° L'absorption de thymus ou autres organes riches en nucléine ne sont pas plus démonstratives, puisqu'il est reconnu que les nucléines échappent à la digestion, et qu'elles ne sont pas ou peu attaquées par les sucs digestifs (Bokay).

On voit qu'il existe certaines objections que la théorie de l'origine nucléinique, de l'acide urique ne peut résoudre ; il est donc nécessaire de rechercher une autre théorie qui concorde mieux avec les faits, il faut considérer l'acide urique ainsi que les bases xanthiques comme un produit de l'activité cellulaire et peut-être comme un produit de synthèse vers l'albumine. Cette conception s'accorderait avec l'expérience de M. Pickering qui a obtenu une substance présentant les caractères des matières colloïdales en chauffant de la nucléoalbumine avec des agents de condensation tels que le perchlorure de phosphore. Du reste, nous avons fait remarquer que les bases xanthiques et l'acide urique se trouvaient toujours dans les organes accompagnés de dérivés histogénétiques tels que la lécithine, la cholestérine, etc., et M. Danilewsky a montré que la lécithine favorisait considérablement le processus de multiplication des éléments cellulaires c'est-à-dire l'accroissement du nucléus et sa métamorphose de multiplication. En outre, en admettant comme Pöehl que la spermine est un produit indispensable à l'activité des cellules organiques et capable d'accélérer les actions oxydantes, etc., on s'expliquerait mal la présence, dans la laitance, et le sperme, et les organes génitaux, où la spermine est relativement abondante, de bases xanthiques qui devraient être oxydées et décomposées à la faveur de l'action de la spermine. Bien plus, les dérivés xanthiques et uriques sont toujours accompagnés de glucose ou glycogène et souvent d'acides amidés. Or, ces composés, comme nous l'avons montré, peuvent servir à la nutrition des cellules ; enfin, répétons-le encore, ces corps se rencontrent toujours dans les organes, les tissus les plus actifs.

L'acide urique ne peut donc être considéré comme un produit de déchet, mais comme résultant d'une synthèse de l'urée avec un autre corps qui se rencontre dans l'organisme. Ce corps est l'acide lactique.

On est encore indécis sur le lieu de formation de l'acide urique dans l'économie. Longtemps on a considéré le rein comme l'organe producteur de cet acide. L'analyse chimique de cet organe a permis d'y reconnaître la présence, outre les matières albuminoïdes ordinaires, d'une nucléine albumine, d'une lécithine albumine, de la leucine, de la tyrosine, de la xanthine, de l'hypoxanthine, de la créatine, de sels minéraux, de l'ammoniaque, de la taurine, de la cystine, de l'inosite, en outre dans les conditions pathologiques on y a rencontré de l'acide urique, de l'urée, de l'oxalate de chaux, du glucose. On y trouve donc tous les éléments que nous avons déjà signalés dans d'autres organes doués d'une grande activité physiologique ; de plus, on a constaté la présence d'un ferment ou histozyme. Ce qu'il y a de remarquable c'est que le parenchyme rénal peptonifie l'albumine (Pöehl), en outre il se comporte comme le tissu stomacal, enfin la lécithine albumine décompose le phosphate bisodique et l'urate de soude légèrement alcalin, en donnant une liqueur acide, tandis

(1) Chez l'enfant il y a une plus grande excrétion d'urée et d'acide urique que chez l'adulte. Quelle explication peut-on donner de ce fait avec la théorie nucléinique ? Il y aurait à la fois destruction considérable de nucléine et, d'autre part, oxydation énergique. L'enfant se trouverait donc dans des conditions de désassimilation rapide.

que la lécithine-albumine devient alcaline. Il résulte donc de là que le rein doit décomposer les combinaisons salines et donner un liquide acide qui est l'urine. On se demande pourquoi cette réaction se produit et quel en est le but. Ce ne peut être pour faciliter l'excrétion de l'acide urique puisque ses sels acides et lui-même sont très peu solubles, est-ce pour maintenir l'alcalinité du sang, cela ne paraît guère probable, car les alcalis finiraient par s'accumuler dans l'organisme et de plus s'ils restaient dans le rein ils deviendraient une cause d'irritation et d'inflammation de cet organe ; enfin la lécithine-albumine conservant son alcalinité ne pourrait plus produire la réaction à laquelle elle est destinée. Jusqu'à présent on ne voit pas très bien quel est le rôle de cette lécithine-albumine. Bref, tout cela ne peut nous apprendre si l'acide urique se forme ou non dans le rein. Et si l'on n'admet pas qu'il s'y forme, c'est parce que l'on a trouvé cet acide et des dépôts uratiques dans les divers organes après la ligature des vaisseaux du rein (Pawlinoff) après l'extirpation de cet organe (Schreder) ou la ligature de l'uretère (Colosanti). On peut se demander si ces dépôts n'existaient pas avant les expériences indiquées.

Minkowsky et Meissner sont d'avis que l'acide urique se produit dans le foie chez les oiseaux et les reptiles. En effet, Minkowsky a constaté que les oies auxquelles on avait extirpé le foie excrétaient beaucoup moins d'acide urique, mais une grande quantité d'ammoniaque, 50 à 60 % de l'azote total, de telle sorte que l'acide urique qui représentait 60 à 70 % de l'azote urinaire total, descendait à 3 et 6 %. Et même il y a élimination d'une forte proportion d'acide lactique. On peut objecter à ceux qui admettent qu'en raison des expériences de Minkowski l'acide urique ne se forme pas dans les reins mais dans le foie, que cette absence d'acide urique dans l'urine après extirpation de ce dernier organe résulte de l'absence d'un des éléments de sa formation, qui est l'urée. Du reste, Minkowski avait prévu cette objection, puisqu'il ne prétendait pas que le foie fût le lieu de production de l'acide urique, car, dans le cas présent, le rôle du foie peut n'être qu'indirect, comme nous venons de le signaler.

Chez les oiseaux, comme chez les reptiles, il y a un système portérénal. Une veine amène au rein le sang des régions postérieures du corps (veines caudales, iliaques et veines du bassin) et cette veine est reliée à la veine porte par la veine de Jacobson, de telle sorte qu'une partie du sang passe dans le rein, avant de se rendre dans la veine cave inférieure. On peut supposer que, d'après cette disposition anatomique, une proportion assez considérable de sang ne passant pas par le foie, l'acide urique ne serait pas décomposé et s'éliminerait directement par les reins. Mais on n'a pas d'analyse du sang veineux des parties postérieures du corps des reptiles et des oiseaux et, de plus, les expériences de Minkowski démontrent que ce n'est pas à ce mode d'organisation qu'est due l'abondance de l'acide urique dans l'urine de ces animaux, elles démontrent en outre que cet acide ne provient pas des nucléines, parce qu'alors on ne comprend pas pourquoi on n'en retrouverait plus dans l'urine.

Horbaczewski a montré d'une façon indirecte que l'acide urique ne se forme pas dans le foie ; puisqu'il a constaté une augmentation de ce corps dans la cirrhose du foie alors que l'urée aurait diminué, ainsi que l'indiquerait l'augmentation de l'ammoniaque dans l'urine. Avouons que cette manière de déterminer les variations de l'urée n'a rien de bien probant car l'ammoniaque peut bien provenir d'une hydratation subséquente de l'urée elle-même. Enfin signalons que Pawlinoff admet sans raisons bien plausibles que l'acide urique se formerait dans le sang.

Puisqu'aucune hypothèse n'est capable d'expliquer la formation de l'acide urique, puisque, d'autre part, l'expérimentation démontre que cet acide ne prend naissance ni dans le foie ni dans les reins, tout au moins pour une certaine partie, il faut qu'il prenne naissance dans tout l'organisme. Du reste, les expériences de Minkowski ont démontré que l'on trouve toujours une faible pro-

portion d'urée dans l'urine des oiseaux à côté de l'ammoniaque et de l'acide urique. Il y aurait 2 à 4 % de l'azote total excrété sous cette forme ; cette quantité ne varie pas après l'extirpation du foie. Meyer et Jaffé ont montré que l'urée administrée à des oiseaux normaux reparait dans l'urine, sous forme d'acide urique, et Minkowski a constaté que chez les oiseaux auxquels le foie avait été extirpé, l'urée s'éliminait intacte par l'urine.

Tout cela prouve bien que l'acide urique est un produit de synthèse. Mais quel est l'élément avec lequel l'urée s'unit pour produire cet acide. Il résulte des recherches de Minkowski que les oies privées de leur foie, éliminaient par les urines une proportion considérable d'acide lactique, il semble donc probable que l'acide urique provient d'une combinaison d'urée et d'acide lactique.

FORMATION DE L'ACIDE LACTIQUE

Examinons donc dans quelles conditions cet acide peut se produire. Synthétiquement il se prépare par l'action de l'acide cyanhydrique sur l'aldéhyde éthylique. Dans l'organisme il est possible qu'il se produise en partie par ce processus. On le trouve souvent associé à l'acide acétique et même on le rencontre sous forme d'acide acétyllactique, or, l'alcool existant dans les organes peut produire de l'aldéhyde comme intermédiaire dans le passage à l'acide acétique. Mais on admet généralement qu'il provient de la régression des albuminoïdes et surtout des hydrates de carbone. Ordinairement l'acide lactique s'obtient par fermentation du sucre en présence d'une matière albuminoïde. Il prend naissance par l'action des alcalis sur le dextrose. Suivant Nencki et Sieber l'acide lactique peut prendre naissance par l'action de l'hydrate de tétraméthylammonium et aussi de la névrine sur le glucose à une température de 33 à 40°. La névrine se trouve dans l'organisme et la température à laquelle elle agit sur le glucose est celle du corps humain. Le formose ou sucre provenant de la polymérisation de l'aldéhyde formique produit de l'acide lactique, sous l'influence de certains schyzomycètes. La glycérine donne de même naissance, sous l'influence du *Bacillus butylicus*, à de l'acide lactique. Le *Micrococcus acidiparalactici* de Nencki et Sieber donne avec le glucose de l'acide lactique ordinaire ou acide éthyli-déno lactique optiquement actif avec d'autres bacilles (œdème malin). Kerry et Fränkel n'ont obtenu que de l'acide lactique ordinaire, d'autres bactéries engendrent de l'acide lactique droit ou gauche (Péré).

Il est à remarquer que l'on n'a pas obtenu d'acide lactique au moyen de l'acide glycuronique, mais de l'acide oxalique (Thierfelder), de la pyrocatechine et de l'acide pyrocatechique sous l'influence de la potasse. Cependant l'acide lactique se forme à partir de l'acide glycuronique par l'action de certains ferments. Faiblement oxydé, l'acide glycuronique donne de l'acétone ; on sait que cet acide s'élimine souvent sous forme conjuguée et qu'il existe toujours dans l'urine normale à laquelle il communique un pouvoir rotatoire lévogyre. L'acide lévulinique donne par oxydation de l'acide acétique, de l'acide malonique et de l'acide succinique. Or, cet acide n'est pas fourni par les pentoses ni par les albuminoïdes ; sa formation est donc un indice de la présence d'un glucose dans les tissus ou organes dont le traitement par les acides lui donne naissance, Welmer et Tollens l'ont trouvé dans les cartilages. Kossel et Neumann dans l'acide adénylique du thymus. Or le d-glucose de Fischer ou glucose ordinaire a été retiré de certains corps voisins des albuminoïdes, tels que, par exemple, les paranucléines, lorsqu'on les dédouble par les acides étendus, en particulier de l'acide adénylique, du thymus, de l'acide nucléique, de la levure, de l'ichtuline, du frai de carpes (Walter). Krukenberg l'a retiré de di-

verses substances hyalines; le corps vitré, l'humeur aqueuse de l'œil en contiennent d'après Cl. Bernard, Chabbas, Jesner, Puhn, Pautz. Suivant Moscatelli, le liquide d'ascite produite par la cirrhose du foie en contiendrait aussi, du reste on le trouve dans tous les tissus de l'organisme. On voit donc combien le glucose est répandu dans l'économie animale et combien sont nombreuses les substances qui peuvent l'engendrer. De plus, Schmiedeberg en soumettant le cartilage à l'action de l'acide sulfurique a obtenu l'acide chondrosine sulfurique qui, par dédoublement, donne la chondroïtine, cette dernière à son tour donne de la chondrosine. La baryte transforme la chondrosine en acide glycuronique, puis en trois acides non azotés qui correspondraient aux acides fournis par la glycosamine sous l'influence du même réactif. D'après Schmiedeberg, la chondrosine dériverait de l'acide glycuronique. La production simultanée d'acide acétique et de chondrosine à partir de la chondroïtine permet de supposer que, d'après les réactions de la chondroïtine, cette dernière est un dérivé de chondrosine, et d'un acide acétylacétacétique ou diacétylacétique. Il résulte donc de ces recherches que le cartilage fournit de l'acide diacétylacétique, de l'acide lévulique; ce dernier paraît devoir jouer un rôle considérable qui jusqu'à présent a passé inaperçu; un grand nombre de produits que l'on trouve dans l'organisme en dérivent, ce sont les acides valérianique, succinique, lactique, en outre, en raison de sa fonction cétonique il donne des combinaisons du pyrrol, de la méthylpyrrolidone, de l'acide α -méthyl- β -indolacétique et enfin. L'acide lévulique donne de l'acide méthyloxyglutarique; or, on sait que les corps gras donnent de l'acide glutarique par oxydation et l'on sait aussi que les hydrates de carbone se transforment en graisse dans l'organisme, ne serait-ce pas l'acide lévulique qui serait le corps intermédiaire, de même serait-il le composé d'où dériverait au moins en partie l'indican. Ce sont là certainement des questions à élucider. Quoiqu'il en soit, en nous plaçant simplement au point de vue de l'acide urique constatons ce fait, que les nucléines donnent du glucose et, par suite, de l'acide lévulique ou acide acétylpropionique et que, d'autre part, les cartilages produisent aussi du glucose et de l'acide diacétylacétique. On trouve du d-glucose dans l'urine normale où sa présence ne peut être décelée que par la phényl-hydrazine, on y trouve aussi de la gomme animale et de l'isomaltose. Or, M. Cazeneuve a constaté que l'urine était susceptible de subir la fermentation lactique qui ne peut avoir lieu qu'aux dépens des hydrates de carbone ci-dessus mentionnés. Enfin signalons que l'on rencontre dans l'organisme du maltose, qui, par hydrolyse, engendre du glucose et enfin par oxydation de l'acide lactique.

D'après l'exposé ci-dessus on peut se rendre facilement compte combien sont nombreuses les sources d'acide lactique dans l'organisme et que nous ne devons pas nous étonner de le trouver si répandu dans l'économie.

ACIDE LACTIQUE DANS L'ORGANISME

Nous venons de voir dans quelles conditions se produit l'acide lactique, or, on le trouve dans les tissus sous trois formes : acide de fermentation ou *éthylidénolactique*, acide *paralactique* ou acide optiquement actif et acide *éthylénolactique* ou hydracrylique. Il y existe soit à l'état de combinaison saline soit à l'état libre. « On le rencontre d'une manière à peu près constante dans le suc gastrique, dans le contenu de l'intestin grêle et du gros intestin, dans le chyle^a du canal thoracique du cheval à la suite d'une alimentation riche en matières^b amylacées, dans le suc musculaire de l'homme, des mammifères et de quelques^b poissons, dans le suc des fibres contractiles, dans la bile de bœuf, dans la rate,^c le foie, le thymus, la glande thyroïde, le pancréas, les poumons, le cœur^d et

dans le liquide allantoidien de la vache ainsi que dans les urines de cheval. »

Il est aussi un principe constant du sang (chien, lapin) même quand les animaux ont subi un repos prolongé. Gaglio en a trouvé 0,021 à 0,017 dans le sang de la carotide de deux chiens qui étaient à jeun depuis 24 et 48 heures. De son côté Spiro a pu en retirer 0,050 gr. environ du sang de chien soumis à un travail musculaire provoqué par des excitations électriques ; enfin, en passant à travers le poumon ou le rein détachés de l'organisme, le sang s'enrichit en acide lactique (Gaglio). Ranke, Heidenhain et Marcuse ont conclu de leurs recherches que la contraction musculaire s'accompagne de la formation d'acide lactique dont la quantité n'augmente que jusqu'à un certain maximum. D'après Marcuse, ce serait le glycogène qui engendrerait l'acide lactique dumuscle, Berlinerblau est du même avis, mais, d'après Monari, l'acide lactique diminue notablement dans le muscle pendant le travail et en conséquence il ne peut dériver du sucre ou du glucose qui baisse par suite de l'activité musculaire ; cet acide doit avoir encore une autre origine puisqu'il se forme en quantité pendant l'agonie du muscle et pendant la rigidité cadavérique, Boehm ayant démontré que la quantité de glycogène reste constante quand la rigidité n'est pas accompagnée de putréfaction, mais que l'acide lactique augmente.

Il semble que l'inosite n'est pas une source d'acide lactique, car, d'après Maquenne, ce composé serait un hexaoxy-hexaméthylène, cependant la constitution chimique de l'inosite ne prouve pas que ce corps ne peut pas donner de l'acide lactique, car, par oxydation, les composés aromatiques ou cycliques donnent naissance à des dérivés de la série grasse, et nous avons vu que l'acide salicylique, par exemple, donnait naissance à un acide iso-glycérique trisubstitué par l'action du chlorate de potasse et de l'acide chlorhydrique, et qu'il fournissait aussi de l'acide tricarballoylique. Les albuminoïdes paraissent concourir à la formation de l'acide lactique. C'est ce que démontrent les expériences de Spiro, sur des grenouilles téjanisées par un courant électrique et par l'action convulsivante de la strychnine (Marcuse). Du reste, comme nous l'avons déjà dit, les tissus du poumon et de rein produisent de l'acide lactique, dont on trouve la quantité plus grande dans le sang veineux, qui sort de l'organe après l'injection de sang par l'artère, que dans le liquide injecté ; si l'on substitue le sang privé de tous les globules au sang entier, on n'observe plus l'augmentation d'acide lactique, ce qui indique bien que cette réaction dépend de l'activité vitale et physiologique des cellules.

Dans certains états pathologiques, on trouve l'acide lactique, soit libre, soit combiné, en proportions supérieures à la normale dans le sang, à la suite d'un travail musculaire exagéré, de la pyohémie, de la fièvre puerpérale, dans le liquide des kystes ovariens, dans les exsudats purulents et autres, dans le diabète, à côté des acides acétylacétique et β -oxybutyrique, dans l'obésité, dans les maladies infectieuses et fiévreuses ; Minkowski l'a rencontré dans le sang de chien rendu septicémique, il y a en même temps augmentation de l'ammoniaque urinaire dans le cours de ces affections. Dans la leucémie, il y a aussi augmentation de l'acide lactique dans le sang et l'on n'y rencontre pas, en général, d'acide urique.

L'urine normale ne paraît pas contenir d'acide lactique, cependant on le trouve au cours de certaines affections. On a constaté sa présence dans le rachitisme, l'ostéomalacie (Schmutziger), la leucémie (Salkowski), la trichimose (Simon et Webel), à la suite de marches forcées. Schultzen et Riess ont signalé, depuis longtemps, l'existence de cet acide associé à l'oxalate de calcium dans l'intoxication phosphorée et l'atrophie aiguë du foie. Araki l'a aussi signalé dans l'urine des lapins intoxiqués par l'oxyde de carbone. Enfin, l'urine des diabétiques en contient une forte proportion, on le rencontre encore dans la salive des mêmes malades et dans la sueur des femmes atteintes de fièvre puerpérale, et dans les os des individus affectés d'ostéomalacie.

Si nous comparons les conditions dans lesquelles se forment les acides lactique et urique, on voit qu'il existe un certain parallélisme ; cette coexistence permet donc d'admettre qu'il y a entre eux une certaine relation. En outre, il est à remarquer que, partout où il y a dyscrasie acide, partout où il y a augmentation d'acide lactique dans les états pathologiques, il y a aussi diminution d'urée et production d'ammoniaque. Il est vrai qu'Horbaczewski a trouvé une augmentation de la sécrétion urique dans la cirrhose hépatique. Cette constatation n'infirme pas notre hypothèse, elle démontre tout simplement que le foie n'est pas le seul organe où l'acide urique se produit. On sait que dans la cirrhose la rate est hypertrophiée par un processus actif et non par une cause mécanique. Or, comme le fait observer M. A. Gautier, le foie n'est pas le seul organe où l'urée se forme, une partie de ce corps prend naissance dans d'autres organes, et la rate est un de ceux qui semblent le plus apte à cette production, car Geschleiden y a trouvé la proportion relativement élevée de 0,024 gr. % d'urée. Cette proportion doit nécessairement augmenter dans les états congestifs de la rate et, en conséquence, il n'est pas étonnant que l'acide urique ne diminue pas et même augmente légèrement dans l'affection qui nous occupe. Quoiqu'il en soit, il ne faut pas oublier qu'il y a une abondante excrétion d'ammoniaque et d'acide lactique dans la cirrhose hépatique et l'atrophie aiguë du foie.

Du reste, cet organe, ainsi que l'a constaté Marcuse chez des grenouilles qui excrétaient par l'urine autant d'acide lactique avant qu'après l'extirpation du foie, n'intervient pas dans la destruction de cet acide ; ces résultats ont ensuite été confirmés par Nebelthau et Werther (*).

Quoiqu'il en soit, l'acide urique, comme le démontrent ses synthèses et ses variations concomitantes avec celles de l'acide lactique, paraît devoir être considéré comme un dérivé de ce dernier. Jusqu'à présent, à part les données de Minkowski et de Mach relatives aux oiseaux, on n'a jamais cherché si l'absorption d'acide lactique était susceptible de produire de l'acide urique. Certes, dans le cas où les résultats ne seraient pas absolument probants, il est permis de dire que cela ne prouverait pas qu'il n'en est pas ainsi dans l'organisme. « Il n'est pas en notre pouvoir, dit avec beaucoup de raison Bunge, de faire arriver les substances artificielles dans l'organisme à l'endroit où elles sont détruites normalement », de même, il ne nous est pas possible de faire parvenir les produits artificiels à l'endroit où ils pourraient donner lieu à des synthèses.

Nous savons pourtant que le foie produit des synthèses, que le rein joue le même rôle dans la synthèse de l'acide hippurique, que les globules sanguins coopèrent à cette action synthétique. L'activité physiologique des cellules, voilà où git toute la question.

Quand cette activité est diminuée, les phénomènes d'analyse et de synthèse sont plus ou moins retardés. La quinine qui arrête l'activité des globules sanguins empêche la production d'acide hippurique (Schmiedeberg et Hoffmann). La vie de la cellule, voilà l'inconnu et, pour vivre, cette cellule est obligée de se reconstituer, de remonter, dans la construction des molécules qu'elle a dégradées, le chemin parcouru pour cette dégradation, de même que, pour rebâtir une maison, on la démolit par le haut et on la reconstruit par le bas. De même agit la cellule.

Nous devons donc rattacher l'acide urique à une synthèse chimique. Mais quel est le but de cette synthèse, s'il y a de l'énergie dépensée, ce ne peut être

(1) On sait que l'urée se forme, en grande partie, dans le foie. Or, dans la cirrhose hépatique, il y a diminution de l'urée et augmentation de l'ammoniaque urinaire. Comme il manque un des éléments nécessaires à l'acide lactique pour se transformer en acide urique, on peut se rendre compte pourquoi il y a augmentation de l'excrétion lactique dans la cirrhose du foie.

en pure perte, c'est dans un but déterminé que nous ignorons encore. Pour nous, nous avons essayé de démontrer que c'était dans un but de restauration de la molécule albuminoïde.

Nous avons cherché, en expérimentant sur nous-même, si l'absorption d'acide lactique pouvait produire une augmentation de l'acide urique excrété par l'urine. Voici les résultats auxquels nous sommes arrivés. L'alimentation a été la même pendant la durée des expériences et semblable à celle que nous avons indiquée à propos du salicylate de sodium.

Urine du 12 au 13 mars de 9 heures à 9 heures du matin.

Quantité émise.	1074 cc.
Réaction	Acide.
Densité	1024 à + 18°
Urée	26 gr. 62
Acide urique	0 gr. 526
Acide phosphorique (PhO ³)	4,74

Urine du 13 au 14 mars de 9 heures à 9 heures du matin.

Quantité émise.	1118 cc.
Réaction	Acide
Densité	1025 à + 18°
Urée	25,82
Acide urique	0,553
Acide phosphorique	4,03

Urine du 14 au 15 mars de 9 heures à 9 heures du matin.

Quantité émise.	990 cc.
Réaction	Acide
Densité	1027 à + 15°
Urée	26,51
Acide urique	0,4851
Acide phosphorique	4 gr.

Urine du 15 au 16 mars. Acide lactique, 4 grammes.

Dans 125 grammes de julep, pris par cuillerées à bouche. Urine très trouble immédiatement après la miction.

Quantité émise.	840 cc.
Réaction	Fortement acide
Densité	1030 à + 19°
Urée	22,55
Acide urique y compris le dépôt qui pesait 0,455	0,570
Acide phosphorique	5,17

Urine du 16 au 17 mars. Acide lactique 6 grammes.

Quantité émise.	980 cc.
Réaction	Fortement acide.
Densité	1030 à + 16°
Urée	24,45
Acide urique	0,648
Acide phosphorique	5 gr. 05

Urine très claire, s'est troublée le lendemain.

Urine du 17 au 18 mars. Acide lactique, 8 grammes.

Quantité émise.	1000 cc.
Réaction	très acide
Densité	1030 à + 14°
Urée	24
Acide urique	0,6326
Acide phosphorique	5,01

Si on compare les quantités des différents produits excrétés les jours témoins et le jour où nous avons absorbé de l'acide lactique, nous constatons que :

1° Pour une moindre quantité d'urine émise, il y a eu moins d'urée.

2° L'acide urique a augmenté de 0,3363 et que les phosphates ont augmenté aussi dans de fortes proportions, mais que la quantité excrétée n'est pas proportionnelle à l'absorption de l'acide lactique et à celle de l'acide urique, au contraire. On peut objecter que l'acide urique a augmenté parce que l'acidité du sang s'est accrue et que, par conséquent, les échanges nutritifs ont été modifiés. Pour répondre à cette objection, nous avons absorbé du lactate d'ammonium.

Urine du 18 au 19 mars. Lactate d'ammonium 4 grammes.

(Nous avons saturé exactement, par de l'ammoniaque, de l'acide lactique dilué dans 125 grammes d'eau sucrée).

Quantité émise.	1035 cc.
Réaction	acide
Densité	1023 à + 14°
Urée	24,55
Acide urique	0,6319
Acide phosphorique	4,50

Urine du 19 au 20 mars. Lactate d'ammonium 15 grammes, préparé comme ci-dessus.

Quantité émise.	1450 cc.
Réaction	acide
Densité	1025 à + 15°
Urée	44 gr. 73
Acide urique	0,990
Acide phosphorique	4,375

Le premier jour, la proportion d'acide urique, qui était le jour précédent de 0,6826 est descendue à 0,6319. Cette proportion est plus élevée que celle obtenue avec 4 grammes d'acide lactique, par (0,570 gr.). L'urée a augmenté, de même que la quantité d'urine émise. Le deuxième jour, le volume excrété s'est élevé à 1 450 centimètres cubes. L'urée s'est élevée à 44,73, l'acide urique à 0,990, soit une augmentation de 0,3581. A remarquer que les phosphates, sur l'excrétion desquels le lactate n'a pas agi, ont diminué et que la réaction de l'urine est restée acide. L'accroissement considérable de la quantité d'urine émise, bien supérieure à celle excrétée ordinairement, qui ne dépassait pas 1 100 centimètres cubes, nous ayant paru inexplicable, puisque nous n'avions rien changé à notre régime alimentaire, nous avons recherché si nous nous trouvions en présence d'un phénomène dû à l'action même du lactate, ou résultant d'une réaction de l'organisme produite par une absorption d'acide lactique, qui durerait depuis plusieurs jours; nous avons fait de nouvelles expériences et voici les résultats auxquels nous sommes arrivés.

Urine du 26 au 27 mars de 9 heures à 9 heures du matin.

Quantité émise.	980 cc.
Réaction	Acide.
Densité	1026 à + 20°
Urée	26,17
Acide urique	0,569

Urine du 27 au 28 mars. 15 grammes de lactate d'ammonium.

Quantité émise.	1050 cc.
Reaction	Acide.
Densité	1026 à + 20°
Urée	29,03
Acide urique	0 gr. 8371

Urine trouble.

Urine du 28 au 29 mars... Pas de lactate.

Quantité émise.	940 cc.
Réaction	Acide.
Densité	1022 à + 22°
Urée	20,21
Acide urique	0,628

Il résulte de ces analyses que l'absorption de lactate d'ammonium n'a pas produit une augmentation bien sensible d'urine, que l'acide urique s'est accru de 0,2681 en quantité absolue, c'est-à-dire par rapport à la proposition d'urine émise. Si on ramène ces chiffres au même volume d'urine, c'est-à-dire à 1 000 centimètres cubes, on constate deux faits : 1° la proportion d'acide urique est encore plus élevée, soit 0,210. 2° Celle qui est excrétée le jour consécutif à l'absorption de lactate est un peu plus élevée, soit 0,002. En comparant ces résultats à ceux indiqués plus haut, nous constatons que, pour un même volume d'urine, il y a eu une plus grande excrétion d'acide urique (0,683 et 0,797). Que la proportion d'urée trouvée est à peu près la même (30,85-29,03); enfin l'augmentation de l'acide urique, excrétée le lendemain du jour où il y a eu absorption de lactate, indique qu'il y a eu rétention de cet acide. Bien que les résultats, auxquels nous sommes arrivés, ne proviennent que d'un nombre trop restreint d'analyses, il n'en ressort pas moins un fait important : c'est l'augmentation d'acide urique après absorption d'acide lactique. Du reste, nous sommes en cela d'accord avec les faits observés par Minkowski et avec ceux qui ont été signalés par différents auteurs. Ainsi, d'après James, l'absorption de glandes thyroïdes produit la glycosurie. Jacobi a constaté que l'acide caféine-sulfonique, le benzoate de caféine et de sodium, le salicylate de théobromine (diurétique) produisent, chez le lapin, une forte diurèse avec élimination de glucose. Or, le corps thyroïde est riche en composés susceptibles de produire du glucose, les soi-disant nucléines donnent des dérivés glucosiques, et l'absorption de ces nucléines, que contient en grande proportion le corps thyroïde, augmente la sécrétion urique. En outre, d'après M. A. Gautier, le café, le chocolat produisent un accroissement de l'élimination urique. Tous ces faits n'établissent-ils pas, d'une manière évidente, la relation existant entre le glucose, par suite, l'acide lactique et l'acide urique.

Dans l'organisme vivant, « une grande partie de l'énergie provenant de la destruction de la substance spécifique d'un plastide (cellule) dans les réactions de la vie élémentaire manifestée, est, dit M. le Dantec, employée précisément à la synthèse d'une nouvelle quantité de cette substance spécifique ; et c'est là ce qui constitue le phénomène de *l'assimilation* ». Nous avons déjà fait re-

marquer qu'il ne saurait y avoir production d'énergie vitale sans objet déterminé, et que l'on ne saurait concevoir que les tensions chimiques qui se manifestent n'auraient, dans certains cas, d'autre but que de produire des composés dont la formation ne nous paraît pas nécessaire ; il y aurait donc une perte inutile de forces vives. Ce serait admettre qu'il y a normalement dans l'économie dépense d'énergie sans profit aucun pour l'organisme. Pour que l'assimilation ait lieu il faut donc que la substance nutritive puisse s'ajouter ou mieux s'incorporer à celle qui constitue la cellule et cela ne peut se faire qu'autant que cette substance a subi une série de transformations par lesquelles elle est ramenée à ses termes les plus simples, qui entrent ensuite eux-mêmes dans de nouvelles combinaisons, dont le terme final est une substance identique à celle qui forme la cellule. En conséquence, il se produit dans la vie cellulaire trois actes principaux simultanés et tendant tous trois au même but, la conservation de l'individu, ce sont : 1° la destruction d'une partie de la substance de la cellule ; 2° destruction de la matière nutritive ; 3° élaboration au moyen des produits résultant de cette double destruction, et par un processus synthétique, de composés nouveaux destinés à la reconstitution de la matière cellulaire détruite. La cellule ne peut donc se développer, s'accroître et se multiplier qu'autant que le processus synthétique est arrivé à son terme final, c'est-à-dire formation d'une nouvelle quantité de substance spécifique du plaste, et qu'autant que la proportion de cette substance nouvellement formée est supérieure à celle qui a disparu, et c'est pour cela que la plus grande partie de l'énergie vitale est dépensée à engendrer le processus synthétique. Pour que tous ces phénomènes puissent s'accomplir normalement, il doit exister un certain état d'équilibre entre les différents actes vitaux ; équilibre réglé par un rapport constant entre l'énergie destructive et l'énergie synthétique, chaque fois que la cellule se trouve dans de mauvaises conditions physiologiques, ce rapport est troublé, et, si c'est l'énergie synthétique qui se trouve entravée, une partie des composés intermédiaires formés ne pourront subir une élaboration complète et s'accumuleront dans la cellule, l'encombreront et finiront par être la cause de troubles nutritifs graves qui provoqueront la déchéance de la cellule, à moins que celle-ci n'ait encore assez de puissance pour expulser ces produits et pour se reconstituer. Pour nous, l'acide urique est un de ces produits intermédiaires, c'est un produit de l'activité physiologique, c'est un des termes de synthèse reconstitutive.

Avec ces données, il est facile d'expliquer les troubles qui caractérisent la goutte et le rhumatisme ; nous ne considérerons ici que les affections où il y a accumulation de l'acide urique. Dans ces maladies il n'y a pas, comme on l'a cru pendant longtemps, formation exagérée d'acide urique, il y a simplement accumulation par suite de l'impossibilité où se trouvent les cellules de se transformer en produits assimilables. Ces maladies résultent d'une modification plus ou moins profonde de l'activité vitale des cellules dont la constitution physiologique a été altérée par suite d'une perturbation continuelle et incessante de l'équilibre existant entre les différentes formes d'énergie qu'elle développe. La goutte et le rhumatisme dépendent, en général, d'un état constitutionnel héréditaire, c'est-à-dire d'une véritable diathèse. Si, en effet, on recherche quelles étaient les conditions d'existence des ascendants d'arthritiques, on constate qu'ils ont mené une vie plus ou moins anormale, plus ou moins accidentée et agitée, qui a eu pour effet de produire des troubles plus ou moins graves dans la vie des cellules. Les uns ont fatigué leur organisme par un incessant surmenage intellectuel et physique, les autres se sont adonnés à des excès de toutes sortes, excès de table, excès de boissons, excès de travail, ou vivaient dans un état de surexcitation continuelle que ne pouvait réparer l'insuffisance de repos. Ajoutons à cela les maladies qui ont pu survenir, surtout les maladies infectieuses qui indiquent déjà de profonds troubles

organiques, et qui n'ont pu qu'accentuer les désordres produits dans l'économie par le genre de vie de l'individu. Les organismes cellulaires fatigués, surmenés, dépensant beaucoup de force vive ont fini par perdre de leur énergie vitale, et par suite le cycle des actions physico-chimiques mises en œuvre pour opérer les processus de destruction et de synthèse sont entravées et l'assimilation se fait mal ; il en résulte une dégénérescence plus ou moins profonde des cellules. L'enfant procréé par l'individu placé dans de si mauvaises conditions, héritera des tares de ses ascendants, et, s'il ne parvient lui-même à ramener son organisme à un meilleur état, en modifiant son genre d'existence, il ne fera qu'aggraver sa situation et il transmettra, à son tour, à ses descendants les tares qu'il aura apportées en naissant, mais plus accentuées.

Comment expliquer l'accumulation de l'acide urique dans l'organisme, il est facile de s'en rendre compte par ce que nous avons dit plus haut. Les cellules incapables de produire tout le travail nécessaire pour transformer en substance spécifique l'acide urique qu'elles auront produit, ce dernier s'accumulera en trop grande quantité dans l'intérieur des cellules, il en résultera une pression plus ou moins forte qui provoquera des troubles sensitifs et par suite de la douleur qui se trouvera localisée à l'endroit où se trouveront les cellules ainsi encombrées. Le même phénomène peut se produire en des places différentes, de là viennent ces douleurs ressenties tantôt dans un membre, tantôt dans un autre. A un moment donné les cellules, soit sous l'influence d'un régime approprié, qui leur apportera une certaine somme d'énergie, soit parce qu'elles seront encore assez puissantes pour arriver à faire disparaître l'excès trop considérable d'acide urique, finiront, soit par l'assimiler, soit par l'excréter peu à peu. Un autre phénomène peut se produire ; les cellules trop encombrées d'acide urique éclatent sous l'effort de tension intérieure, absolument comme la vacuole des Rhizopodes, qui, selon l'expression de M. le Dantec, se rompt sous l'effort de la pression interne qu'elle subit et expulse et projette les corps étrangers qu'elle contenait. Sous effort de cette expulsion, l'acide urique se répandra dans les liquides extra-cellulaires, et il se produira une nécrose, les cellules mal nourries ne pouvant plus se régénérer. Nous arrivons donc aux mêmes conclusions qu'Ebstein qui admet que la nécrose est due à l'acide urique, mais nous différons sur son mode de production ; car cet auteur considère l'acide urique comme un poison qui détruit la cellule. Noorden considère que cet acide n'intervient pas dans la nécrose, qui serait due à l'action d'un ferment. Certes, il existe certainement des ferments cellulaires, des histozymes, mais ces histozymes ont pour nous une fonction synthétique. Il faut avouer que jusqu'à présent à propos des phénomènes qui président à la nutrition, on ne parle que de destruction, tous les composés que l'on rencontre dans l'organisme, et dont on ne peut expliquer la fonction, sont considérés comme des produits de régression et de déchets ; personne ne s'est occupé de savoir si ces produits n'étaient pas au contraire destinés à une reconstitution de l'organisme. On objectera que considérer l'acide urique et ses congénères comme produits synthétiques destinés à l'entretien de cellule, est en contradiction avec le fait de l'élimination et de l'excrétion de ces produits. Nous ferons remarquer d'abord, que la bile est un produit d'excrétion et que cependant elle est réabsorbée par l'organisme qui l'utilise, puisque l'on a remarqué des troubles de la nutrition chez les animaux auxquels on avait pratiqué des fistules biliaires de manière à empêcher la bile de pénétrer dans l'intestin. En outre, l'acide urique peut constituer une réserve⁽¹⁾, et cela n'a rien d'étonnant puisque le foie produit une réserve de glycogène, et que le muscle emmagasine des sucres et des matières albuminoïdes, ainsi que nous

(1) Nous avons montré plus haut que l'acide urique pouvait servir d'aliment azoté très favorable à la levûre de bière d'après les recherches de MM. Bialoblocki et Rosler.

l'avons fait observer. Du reste, nous devons signaler que certaines substances n'appartenant pas à la classe des sucres proprement dits, peuvent opérer, par épargne ou protection, une augmentation de glycogène du foie soumis à l'inanition, ainsi la glycérine, l'érythrite, la mannite, l'inosite, la quercite, la dulcité, les acides dextronique, glycuronique, saccharique, mucique, le tartrate de sodium, etc. (Kültz) et particulièrement, d'après Nebelthau, aussi de toutes autres substances, comme la paraldéhyde, les sels ammoniacaux, l'asparagine, etc... L'acide urique joue-t-il un rôle d'épargne, c'est ce que nous ignorons. La cellule peut donc constituer une réserve d'acide urique, qu'elle assimilera lorsqu'elle en aura besoin, mais cette réserve ne doit pas dépasser certaines limites dans l'état normal. C'est pourquoi elle élimine ce qui est en excès, et elle peut s'en débarrasser puisque elle se trouve de bonnes conditions pour le faire. Cette interprétation permet de se rendre compte de ce fait que chez les gouteux, il y a rétention d'une quantité d'azote qui peut être de 10 grammes. M. Schmoll a constaté une retenue de 3 grammes. Chez le gouteux l'assimilation se fait mal, l'acide urique et d'autres produits azotés sont retenus dans les cellules en trop grande quantité, car elles n'ont pas l'énergie suffisante, soit pour l'assimiler, soit pour expulser l'excès produit, il en résulte donc une rétention d'azote, et si l'on ne constate pas d'augmentation de poids, c'est que cet excès d'azote est compensé par une plus grande élimination de carbone et d'eau provenant des transformations chimiques qui se passent dans la cellule (¹).

Enfin, il n'est pas discuté que cette dernière contient des ferments synthétiques, M. Tollens les admet, il ne doute pas qu'on n'arrive à isoler des ferments qui agiraient par voie de *composition*, contrairement à ceux actuellement connus qui agissent analytiquement ou par voie de *décomposition*. On est déjà parvenu à isoler, à part les ferments hydrolysants, des ferments oxydants tels que la laccase. Nous ne saurions limiter les moyens d'action dont dispose la nature à ceux dont nous nous disposons, et, par conséquent, nous ne pouvons lui contester le pouvoir de faire ce que nous faisons dans nos laboratoires, car nous sommes parvenus par aldolisation, moyen bien simple, à combiner des composés complexes au moyen de produits résultant de leur décomposition. Ainsi ne sommes-nous pas arrivés à produire de toute pièce des sucres. M. E. Fischer n'a-t-il pas obtenu de l'isomaltose au moyen du glucose. Wohl n'a-t-il pas signalé le fait suivant : « Si l'on chauffe de l'amidon avec de l'acide sulfurique étendu la saccharification marche rapidement jusqu'à un certain degré, puis, tandis que la polarisation augmente encore un peu avec lenteur, le pouvoir réducteur diminue au contraire, et ceci s'explique par la formation de substances *dextriniformes* aux dépens du dextrose engendré antérieurement, c'est-à-dire par la *réversion*. Les dextrines ainsi régénérées sont plus difficilement attaquables par les acides que les dextrines proprement dites, formées aux dépens de l'amidon ». L'auteur désigne ce phénomène qui est l'inverse de l'hydrolyse, ou séparation en groupes plus simples avec absorption d'eau, sous le nom de *réversion* du saccharose. Hermann et Schultze appellent ce phénomène *synthèse hydrolytique*. Par conséquent, la cellule peut bien, sous l'influence de l'action vitale ou de ferments spéciaux, faire cette synthèse hydrolytique à partir des produits de dédoublements de la matière même qu'elle a décomposée.

Maintenant, il reste encore un point que l'on n'a pas encore cherché à expliquer. C'est celui qui concerne la localisation plus spéciale des dépôts uriques dans les articulations. Cela tient à ce que le cartilage peut plus facilement que

(1) Il serait intéressant de connaître la quantité de carbone total excrété par l'urine ainsi que le rapport existant entre la quantité d'eau éliminée normalement et celle absorbée, car si, chez les gouteux, il n'y a plus de carbone et d'eau entraînées par l'urine et autres émonctoires il pourra y avoir constance de poids.

les autres tissus organiques donner naissance par dédoublement à un des produits qui entrent dans la constitution de l'acide urique. Je veux dire l'acide lactique ou ses dérivés. La chondrine des cartilages donne d'abord une sorte de glucose, le chondroglucose (Bœdeker et de Barg). Le cartilage donne aussi de l'acide lévulique et ce dernier produit par oxydation de l'acide lactique (1). Soumis à l'influence de la pepsine et de l'acide chlorhydrique, ce cartilage donne naissance à de l'acide chondroïtine sulfonique, qui se dédouble en chondroïtine et acide sulfurique. Cette chondroïtine se décompose à son tour sous l'influence des acides en chondrosine, qui est un corps à réaction acide. Lorsqu'on chauffe la chondrosine avec la baryte on obtient de l'acide glycuronique, et en même temps il se produit trois acides non azotés qui sont les acides trioxylglutarique, trioxyladipique et trioxylbutyrique, que l'on obtient aussi avec la glycosamine soumise au même traitement. Cette glycosamine ou chitosamine se produit directement dans le traitement de la chitine. D'après Schmiedeberg, auquel nous devons la connaissance de toutes ces réactions du cartilage, la chondroïtine dériverait de la chondrosine et de l'acide diacétacétique, et en outre, suivant Ledderhose, la chondroïtine présenterait une grande analogie avec la chitine dont nous avons parlé, or, la glycosamine qui se produit dans le dédoublement de cette chitine donne, sous l'influence des alcalis à la température de 100° C., de l'acide lactique.

En résumé, le dédoublement de la substance cartilagineuse donne naissance à un certain nombre de produits qui tous aboutissent à l'acide lactique ou à ses dérivés : 1° l'acide lévulique qui donne de l'acide malonique ; 2° l'acide glycuronique qui, sous l'influence de certains ferments, produit de l'acide lactique et par oxydation ménagée de l'acétone. Cet acide se produit dans l'organisme puisqu'il s'élimine souvent sous forme conjuguée avec un grand nombre de substances, acide urochloralique, campho-glycuronique, scatoxyl-indoxyl-phénol-glycuronique ; il existe normalement dans l'urine à laquelle il communique une légère déviation à gauche au polarimètre ; 3° de l'acide diacétacétique qui est susceptible de produire de l'acide acétacétique, nous avons vu que l'éther acétylacénique traité par l'urée conduisait à l'acide urique ; 4° la glycosamine ou chitosamine qui donne directement de l'acide lactique et de la pyrocatéchine sous l'influence des alcalis, et qui, par oxydation, produit de la chitose d'où dérive l'acide isosaccharique isomère de l'acide mucique auquel il est rattaché par la production d'acide pyromucique, déhydromucique, et d'où dérive l'acide hydromucique qui, par oxydation, produit de l'acide malonique. Enfin la réduction de l'acide isosaccharique donne de l'acide adipique, il en est de même de l'acide mucique. Notons que la lactone mucique qui produit des réactions presque identiques à celles de l'acide isosaccharique donne, sous l'influence de l'amalgame de sodium, un acide aldéhydrique analogue à l'acide glycuronique et en même temps de la dulcité et de l'acide i-galactonique qui est un produit d'oxydation du galactose dérivé du sucre de lait. Enfin MM. Fischer et Boedecker ont observé que l'absorption de la gélatine de cartilages produisait chez l'homme une augmentation de la en glucose de l'urine. Toutes ces relations étroites qui existent entre le cartilage, les sucres et par suite l'acide lactique et ses dérivés n'éclairent-elles pas d'un nouveau jour la question de la production d'acide urique au sein des articulations, et ne démontrent-elles pas une fois de plus que l'acide urique est bien un produit de synthèse. L'examen histologique ne confirme-t-il pas cette manière de voir et ne prouve-t-il pas que c'est dans l'intérieur des cellules cartilagineuses que se produisent les dépôts uriques ? Maintenant sous quelle forme de combinaison se trouve l'acide urique dans l'organisme, c'est là un point qui n'a pas reçu de solution satisfaisante. Il semble que c'est combiné avec une ma-

(1) En passant par l'acide malonique.

tière organique que cet acide circule dans l'économie. Bunge admet qu'il en est ainsi et que c'est sous cette forme qui le rend soluble qu'il peut être transporté par les humeurs et que cette combinaison se dédouble dans les urines qui laissent déposer de l'acide urique cristallisé. Kültz, de son côté, a prétendu que ce qui masquait dans les urines de diabétiques la présence de l'acide urique, même après extraction du sucre, c'était une substance indéterminée qui empêchait la précipitation par l'acide chlorhydrique. Tant que nous ignorerons la constitution des corps dissous, tant que nous ne serons pas plus renseignés que nous le sommes sur l'équilibre des solutions de mélanges de plusieurs sels ou autres substances, la question restera indécise ; le seul fait important, c'est que le sucre et l'urée semblent empêcher la précipitation de l'acide urique.

Quoi qu'il en soit, nous avons cherché dans ce présent travail, en nous basant sur les données de la chimie, à expliquer d'une manière nous paraissant plus d'accord avec les faits observés, la formation de l'acide urique dans l'organisme, et à expliquer aussi, d'une façon qui nous a paru rationnelle, les causes de la goutte et de la diathèse urique. La contribution que nous avons apportée à l'étude de cette diathèse, qui a déjà été le sujet de tant de travaux remarquables, sera certainement l'objet de critiques et provoquera peut-être de nouvelles recherches. Nous en serions heureux, car de la discussion naît la lumière, et l'on ne saurait trop pousser à la recherche de la vérité, surtout quand il s'agit de pénétrer les secrets d'une diathèse dont les conséquences sont aussi graves que celles de la diathèse urique.

CONCLUSIONS

Des faits ci-dessus exposés, nous tirerons les conclusions suivantes :

1° Les salicylates de bismuth sont des corps instables, variables dans leur composition, et par conséquent infidèles dans leurs effets ;

2° Ces corps sont non seulement décomposés par l'eau sucrée, l'alcool, la glycérine, etc., et les acides, ils le sont aussi par les alcalis à froid, et le carbonate de magnésie. Ce ne sont donc pas des sels proprement dits ; ce ne sont que des combinaisons moléculaires d'oxyde de bismuth et d'acide salicylique, vu la facilité avec laquelle il perd son acide salicylique, perte qui est en raison de la solubilité de l'acide dans le dissolvant employé ;

3° Cette décomposition continue qui va sans cesse en augmentant avec les lavages a conduit les fabricants à ne livrer que des mélanges de sous-nitrate de bismuth et d'acide salicylique, comme on peut le vérifier en analysant tous les salicylates de bismuth actuellement sur le marché.

Dans ces conditions, en arrivant dans l'organisme, le salicylate de bismuth pur est immédiatement décomposé, soit par les acides de l'estomac avec mise en liberté d'acide salicylique insoluble, soit par l'alcali du pancréas de l'intestin, et se transforme en oxyde de bismuth et salicylate de soude dont l'action antiseptique est nulle ;

4° Il précipite les ferments albuminoïdes ; de là son action défavorable dans les affections de l'estomac ;

5° D'après Vulpian, ce corps n'agirait que par l'acide salicylique libre qu'il contiendrait ; or, l'on sait combien est dangereuse et peu fidèle l'action de cet acide, et combien son action a été l'objet de contradictions ;

6° Ses propriétés antidiarrhéiques ne paraissent pas supérieures à celles des autres sels de bismuth (Vulpian) ;

7° Les contre-indications nombreuses de l'acide salicylique, dyspepsie, affections rénales, vieillesse, athérome, grossesse, affections nerveuses, rendent son emploi, et par conséquent celui de ses sels, sujets à caution ;

8° L'accumulation de l'acide salicylique dans l'organisme peut être une cause de graves désordres ;

9° Son action sur le sang dont il altère et détruit même les globules, entrave, l'hématose ;

10° Il produit la désassimilation, enlevant à l'organisme une certaine proportion d'azote, soit sous forme d'acide salicylique ou d'indican, ce dernier étant toujours un produit de la métamorphose régressive des éléments organiques.

En conséquence, le salicylate de bismuth devrait être absolument rejeté de la thérapeutique à cause de l'incertitude de sa composition, des impuretés

qu'il peut contenir, impuretés ajoutées ou provenant de l'acide salicylique (1), en admettant que le bismuth soit pur, et revenir à l'emploi d'un médicament plus fixe et plus constant dans ses effets, le sous-nitrate de bismuth, et mieux encore l'hydrate d'oxyde de bismuth en pâte, récemment préparé. Du reste, nous ne saurions mieux faire que de nous associer aux vœux exprimés par le Professeur Carles de Bordeaux, qui s'exprime ainsi à propos du sous-nitrate de bismuth : « Le jour où la clinique voudra mettre en parallèle le sous-nitrate bien préparé avec le salicylate de bismuth, elle calmera l'enthousiasme avec lequel elle a adopté ce salicylate, sel coûteux et de composition irrégulière. »

Le salicylate de soude diminue l'excrétion de l'urée et augmente celle de l'acide urique.

Ce corps n'agit sur l'élimination de l'acide urique ni par action spéciale sur les tissus ni par action osmatique.

Il accroît la proportion de l'acide excrété parce que, comme le pyrogallol, il produit de l'acide urique de même que le tannin produit de l'allantoïne.

Ce n'est donc pas en facilitant l'élimination de cet acide qu'il agit, mais au contraire c'est en augmentant sa production.

L'acide urique est un produit de synthèse qui se forme sous l'influence de l'activité physiologique cellulaire. Ce n'est pas un produit direct de régression, il résulte des composés tels que l'urée et l'acide lactique formés au sein de l'organisme, le premier par une synthèse, et le second par dédoublement immédiat.

L'oxydation n'intervient donc en aucune façon dans la formation de l'acide urique.

Il dérive, comme nous l'avons dit, de l'urée et de l'acide lactique. Il y a parallélisme entre la production de ce dernier acide et de l'acide urique. Ils se rencontrent simultanément dans les mêmes organes. Dans l'état pathologique, là où il y a hypersécrétion d'acide urique, il y a de même hypersécrétion d'acide lactique, excepté les cas où la production de ce dernier est trop abondante (diabète) et encore cette exception provient-elle d'un trouble dans l'énergie synthétique et destructive de la cellule. Dans la cystinurie il n'y a pas excrétion d'acide urique qui peut même faire complètement défaut. Or, la cystine est un acide dithiodiamido dilactique, sous l'influence de l'hydrogène elle perd du soufre, donne de la cystéine, qui, par hydratation, produit de l'acide pyruvique. Nous connaissons les rapports étroits existant entre cet acide et l'acide lactique dont il est l'acétone ; et l'on sait que l'uréide pyruvique ou pyruvil présente beaucoup d'analogie avec l'allantoïne dont il est l'isomère. Il y a donc dans la cystinurie sécrétion d'acide lactique sous une forme substituée et en même temps il y a diminution et même disparition de l'excrétion urique. Dans la fatigue musculaire il y a production d'acide urique et d'acide lactique.

(1) Nous avons dit que nous avons examiné d'autres produits que le salicylate de bismuth, et que nous avons trouvé des salols et des naphthols impurs, il n'y a rien là qui puisse nous étonner. Car on se sert en général, pour la préparation du salol, du produit brut de la préparation de l'acide salicylique. Du reste, beaucoup de fabricants négligent complètement la minutie indispensable à la préparation de produits pour l'usage médical au point de ne prendre que des matières premières impures. Aussi, M. le professeur Grobe a-t-il eu l'occasion de signaler déjà en 1881, à la société de chimie de Genève, les inconvénients que pouvait présenter, au point de vue médical, l'acide benzoïque préparé avec les résidus de chlorure de benzyle. Un échantillon analysé contenait 35 % d'acide parachlorobenzoïque. Or, on sait combien l'introduction d'un radical ou d'un groupe quelconque dans un dérivé organique peut en changer les propriétés médicales ; il en est de même des transpositions moléculaires. Au reste, certains industriels étrangers n'hésitent pas à substituer un produit à un autre, et à donner un produit destiné aux arts et impur, au lieu du produit médicinal pur (*Monit. scient.*, octobre 1884, février 1884).

L'acide urique doit-il être considéré comme un produit de réserve comme le glycogène, est-il un produit excrémento-récrémentiel comme la bile ? c'est ce que nous ignorons. En tous les cas on le rencontre dans tous les organes doués d'une grande activité physiologique et d'une grande intensité de prolifération, et là il est encore accompagné d'acide lactique. Il est difficile de se rendre compte que l'acide lactique provenant soit d'une dégradation de la molécule albuminoïde ou de la molécule glycosique, et qui est un terme inférieur à l'acide urique, se soit produit, tandis que l'acide urique aurait échappé à l'action destructive. La cellule ayant opéré le dédoublement jusqu'au terme acide lactique devrait nécessairement dédoubler l'acide urique qui est un terme plus complexe et intermédiaire entre la matière albuminoïde et l'acide lactique.

Dans la goutte et en général dans la diathèse urique, il n'y a pas formation exagérée d'acide urique, mais accumulation de cet acide par suite de l'impossibilité où se trouve la cellule de pouvoir le transformer au fur et à mesure de sa formation en substance spécifique.

La diathèse urique provient donc d'un défaut d'énergie reconstitutive de la cellule qui ne peut produire tout le travail nécessaire à la transformation complète des termes intermédiaires de synthèse en matière albuminoïde. Elle ne peut mettre en œuvre que des tensions cliniques trop faibles, dont l'insuffisance ne lui permet pas de produire une réaction complète. De nombreux exemples plaident en faveur de cette conception.

L'apparition d'acide urique dans les humeurs provient de ce que les cellules qui ont assez de force finissent par expulser une partie de l'acide qui les encombrerait.

Quant à la production de la nécrose, elle s'explique par le fait que la cellule se rompt sous l'influence de la pression intérieure exercée par une trop grande quantité d'acide urique accumulé. Une partie de l'acide urique se répand alors dans les humeurs, tandis que l'autre reste adhérente aux tissus qu'elle imprègne.

Les douleurs dites rhumatoïdes sont dues à la pression intra-cellulaire qui détermine des troubles sensitifs. Tantôt cette compression s'exerce dans un certain groupe de cellules, tantôt dans tel autre, suivant le degré d'accumulation d'acide urique, et de là viennent ces douleurs localisées tantôt à un endroit, tantôt à un autre.

L'accès de goutte est dû à une accumulation trop grande d'acide urique qui amène la rupture des cellules et de l'excrétion plus considérable de ce dernier au moment de l'accès.

La localisation des dépôts uriques se produit en général dans les articulations en raison de la forte proportion d'acide lactique et d'autres éléments producteurs d'acide urique, que peut y engendrer les dédoublements du cartilage : acide diacétylacétique, acide lévulique, acide glycuronique, chitosamine, acide malonique, etc.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Dupuy.* — Acides organiques.
Soulier. — Thérapeutique.
Barthe. — Acide salicylique et salicylates.
Duclaux. — Microbiologie (Encyclopédie chimique de Frémy).
Gorup-Besanez. — Chimie physiologique.
Andouard. — Eléments de Pharmacie.
Draggendorff. — Toxicologie.
Rabuteau et Bourgoin. — Toxicologie.
Armand Gautier. — Chimie biologique.
Schlagdenhaüffen, Garnier et Lambling. — Chimie des tissus et liquides de l'organisme (Encyclopédie chimique de Frémy).
Bunge. — Chimie biologique.
Chastaing. — Amides (Encycl. Frémy).
Wurtz. — Dictionnaire de chimie.
Beilstein. — Handbuch der organische chemie.
Richter. — Chemie der kohlenstoff verbindungen.
Richard Meyer. — Jachbuch der chemie.
Schützenberger. — Les Fermentations.
Béchamp. — Les Microzymas.
Tollens. — Les matières sucrées.
Lippmann. — Chemie der Zuckerarten.
Armand Gautier. — Chimie de la cellule vivante.
Le Dantec. — La matière vivante.
Henneguy. — La cellule.
Brunton-Launders. — Pharmacologie.
Flückiger et Hanbury. — Histoire des drogues d'origine végétale.
Bouchard. — Les maladies par ralentissement de la nutrition.
Médecine scientifique. — Année 1898.

Moniteur scientifique. — (Novembre 1875, août 1876, mars 1877, décembre 1878, etc.).

Comptes-rendus de l'Académie des sciences. — (Années 1895, 1896, 1898).

Journal de Pharmacie et de Chimie. — Cinquième série, tomes V et X. Union Pharmaceutique, 1894.

Vu bon à imprimer :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

ARMAND GAUTIER.

Vu : LE DOYEN

BROUARDEL.

Vu bon à imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS

GRÉARD.

